

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. März 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/018468 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 473/04**,
A61K 31/522, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009127

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. August 2003 (18.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 38 243.3 21. August 2002 (21.08.2002) DE
103 12 353.9 20. März 2003 (20.03.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH,
Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach
(DE). **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Schloss 3, 88447
Warthausen (DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE];
Kirschenweg 7, 88400 Biberach an der Riss (DE).
MARK, Michael [DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse 50,
88400 Biberach an der Riss (DE). **MAIER, Roland**
[DE/DE]; Bodelschwingstr. 39, 88400 Biberach an der

Riss (DE). **LOTZ, Ralf, Richard, Hermann** [DE/DE];
Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen (DE). **TA-
DAYYON, Mohammad** [GB/DE]; Schülinstrasse 31,
89083 Ulm (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

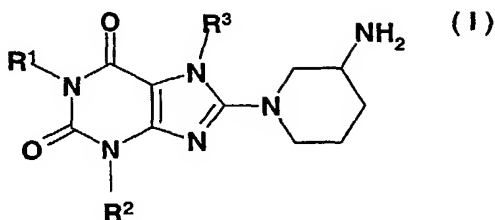
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 8-[3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL]-XANTHINES, THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE OF THE SAME AS
MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 8-[3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL]-XANTHINE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to substituted xanthines of general formula (I) wherein R¹ to R³ have the designations cited in patent claims 1 to 16, and to the tautomers, stereoisomers, mixtures, prodrugs and salts thereof, which have precious pharmacological properties, especially an inhibiting effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

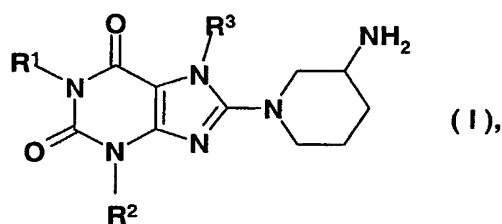
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 16 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wert-

volle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2004/018468 A2

8-[3-Amino-piperidin-1-yl]-xanthine, deren Herstellung und deren Verwendung
als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der
allgemeinen Formel



deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs
und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorga-
nischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische
Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des
Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur
Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammen-
hang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-
IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes
mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein
physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu
deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

R¹ eine Methylgruppe,

eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-,
Piperidin-1-ylcarbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe
substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methyl-naphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder Dimethylaminonaphthyl-Gruppe substituiert ist,

- 5 eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenylyl-Gruppe substituiert ist,

- eine Methylgruppe, die durch eine Phenyloxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methyliso-
- 10 chinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Chinazolinyl-, Methylchinazolinyl-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazo-
- linyl- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

15

eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenyloxyethyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethyl- oder eine 1-(Phenylcarbonyl)-ethyl-Gruppe,

- 20 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyan-methylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethyloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

- 25 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

- eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-,
- 30 Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-, Isopropyloxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxycarbonyl)-ethyloxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethyloxy-Gruppe substituiert ist,

10 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist oder

15

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe ersetzt sind,

20 R^2 ein Wasserstoffatom,

eine Methyl-, Isopropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl- oder Phenylgruppe oder

eine Cyanmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe und

25

R^3 eine 2-Cyanbenzyl- oder 2,6-Dicyanbenzylgruppe,

eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe

30

eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

5 eine 2-Furanylmethyl-Gruppe.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

10

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

15

Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

20 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine

25 Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol

30 oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10

Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,

10

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

15 unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino-carbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-
20 carbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen
25 mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxy-carbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder
30 teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyl-

oxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-,
 5 Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder
 10 verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

20

Ein erster Erfindungsgegenstand betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

25 R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder (Dimethylamino)-naphthyl-Gruppe substituiert ist,

30

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Phenyl-oxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenyl-pyridinyl-, Indolyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Chinazolinyl-,
5 Methylchinazolinyl-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazolinyl- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

10 eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenyloxyethyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethyl- oder eine 1-(Phenylcarbonyl)-ethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyan-
15 methylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethylloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-,
20 Methoxycarbonyl-, Ethylloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-,
Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

25

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-,
Ethylloxycarbonylmethoxy-, Isopropylloxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-,
Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylamino-
carbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy-
30 oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxy-carbonyl)-ethyloxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethyloxy-Gruppe substituiert ist,

5 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinyl-methoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist oder

10 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe ersetzt sind,

R^2 eine Methyl-, Isopropyl- oder Phenylgruppe

15

und

R^3 eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe

20

eine 2-Buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

25 eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine 2-Furanylmethyl-Gruppe bedeuten,

sowie die Verbindungen

30

1-(2-Cyano-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{3-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-Phenoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{3-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5

1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-cyanomethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20

1-[(2-Oxo-2*H*-chromen-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-[(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-[(3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-[(4-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(5-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-[2-(3-Methansulfinyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-
5 (3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-{2-[3-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-
20 amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[2-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 1-{2-[2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

1-((E)-3-Phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-[(1*H*-Indol-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-(2-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-({5-[(Methoxycarbonyl)methylamino]-isochinolin-1-yl)methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-(2-Dimethylamino-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(Piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-[2-(2-Cyanomethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20

1-(2-{2-[(Isopropoxyloxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 1-[2-(2-[[[(Ethoxycarbonylamino)carbonyl]amino]-phenyl]-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5

1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Nitro-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-[2-(2-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20

1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-1-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und

30 1-[2-(2-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

- 5 Eine erste bevorzugte Untergruppe des ersten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine 4-Methoxy-1-naphthylmethyl-Gruppe,

- 10 eine 2-Chinolinylmethyl-, 4-Chinolinylmethyl- oder eine 6-Chinolinylmethyl-Gruppe,

eine 1-Isochinolinylmethyl-, 3-Methyl-1-isochinolinylmethyl-, 4-Methyl-1-isochinolinylmethyl- oder eine 3-Isochinolinylmethyl-Gruppe oder

- 15 eine 2-Chinazolinylmethyl-, 4-Methyl-2-chinazolinylmethyl- oder eine 4-Chinazolinylmethyl-Gruppe,

R^2 eine Methylgruppe und

- 20 R^3 eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 25 Eine zweite bevorzugte Untergruppe des ersten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine [2-(Methylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

- 30 eine [2-(Ethylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder

eine [2-(Isopropylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

R² eine Methylgruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

5

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine dritte bevorzugte Untergruppe des ersten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

10

R¹ eine [2-(Aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

[2-(Methylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

15

eine [2-(Ethylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder

eine [2-(Isopropylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

20 R² eine Methylgruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder

25

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

Eine zweiter Erfindungsgegenstand betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Fluornaphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, (Difluormethoxy)-naphthyl-, Cyanonaphthyl-, Nitronaphthyl- oder (Dimethylamino)-naphthyl-Gruppe substituiert ist,

5

eine Methylgruppe, die durch eine Phenanthrenylgruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl-, 2-[(Trifluormethyl)-phenyl]-ethenyl-, 2-(Nitrophenyl)ethenyl-, 2-(Pentafluorphenyl)ethenyl- oder eine Biphenylyl-Gruppe substituiert ist,

10

eine Methylgruppe, die durch eine Phenyloxadiazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Methylandolyl-, Dimethyl-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindinyl-, Benzimidazolyl-, Methylbenzimidazolyl-, (Cyanoethyl)-benzimidazolyl-, (Methylaminocarbonylmethyl)benzimidazolyl-, Benzylbenzimidazolyl-, Benzofuranyl-, Acetylbenzofuranyl-, Cyanobenzofuranyl-, Benzoxazolyl-, Nitrobenzoxazolyl-, Benzothiophenyl-, Methylbenzothiazolyl-, Chinolinyl-, Methoxychinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, (Difluormethyl)--isochinolinyl-, (Trifluormethyl)-isochinolinyl-, Dimethylisochinolinyl-, (1-Cyano-1-methyl-ethyl)isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl-, Methoxyisochinolinyl-, Methoxychlor-isochinolinyl-, Methoxy-brom-isochinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochinolinyl-, Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrophenanthridinyl-, Cinnolinyl-, Chinazolinyl-, Methylchinazolinyl-, Isopropylchinazolinyl-, Cyclopropylchinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Aminochinazolinyl-, (Dimethylamino)-chinazolinyl-, Pyrrolidin-1-ylchinazolinyl-, Piperidin-1-ylchinazolinyl-, Piperazin-1-ylchinazolinyl-, Morpholin-4-ylchinazolinyl-, Ethoxychinazolinyl-, Isopropoxychinazolinyl-, Phenyloxychinazolinyl-, Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-, Methylimidazo[1,2-*a*]pyridinyl-, Phenylimidazo[1,2-*a*]pyridinyl-, Benzylimidazo[1,2-*a*]pyridinyl-, Pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl-, Chinoxalinyl-, Methylchinoxalinyl-, Dimethylchinoxalinyl-, Trimethylchinoxalinyl-, Phenylchinoxalinyl-, Methylphthalazinyl-, Naphthyridinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]-dioxinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-

25

30

3-methyl-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazolinyl- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

5

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyan-methylamino-, (Ethyloxycarbonylmethyl)amino-, (Methylaminocarbonyl)methylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Phenylcarbo-nylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethyloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder

10 eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Phenylgruppe substituiert ist,

15 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-,
20 Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxy-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy-, Ethyloxy-, Isopropoxy- oder Phenyloxygruppe substitu-
iert ist,

25

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylme-thoxy-, Carboxymethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-, Isopropoxyloxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmetho-
xy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-
30 ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Ethyloxycarbonyl)-1-methyl-ethyloxy-, 1-(Methoxycarbonyl)-ethyloxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethyloxy-Gruppe substituiert ist,

- 5 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxygruppe und eine Nitrogruppe substituiert ist,

10

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxygruppe und eine Aminogruppe substituiert ist,

- 15 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-NH-CO-NH-$, $-N(CH_3)-CO-NH-$, $-N(CH_3)-CO-N(CH_3)-$, $-NH-CO-O-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe ersetzt sind,

eine (2-Phenylethyl)carbonylmethylgruppe,

20

eine Naphthylcarbonylmethyl-, Indolylcarbonylmethyl- oder Chinoliny carbonylmethylgruppe oder

eine 2-Cyanimino-2-phenyl-ethylgruppe,

25

R^2 eine Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Phenyl- oder Fluorphenylgruppe und

R^3 eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe

30

eine 1-Buten-1-yl-, 3-Methyl-1-buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

5

eine 2-Furanylmethyl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs
und deren Salze.

10

Eine bevorzugte Untergruppe des zweiten Erfindungsgegenstandes sind
Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

15 R^1 und R^2 wie oben erwähnt definiert sind und

R^3 eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20

Eine besonders bevorzugte Untergruppe des zweiten Erfindungsgegenstandes sind
Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

25 R^1 eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Fluornaphthyl-, Methylnaphthyl-,
Methoxynaphthyl-, (Difluormethoxy)-naphthyl-, Cyanonaphthyl- oder Nitronaphthyl-
Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-(Pentafluorphenyl)ethenyl-Gruppe substituiert
ist,

30

eine Methylgruppe, die durch eine Benzofuranyl-, Methylbenzothiazolyl-, Chinolinyln-, Methoxychinolinyln-, Isochinolinyln-, Methylisochinolinyln-, (Difluormethyl)-isochinolinyln-, (Trifluormethyl)-isochinolinyln-, Dimethylisochinolinyln-, (1-Cyano-1-methyl-ethyl)isochinolinyln-, Phenylisochinolinyln-, Methoxyisochinolinyln-, 1,2,3,4-Tetrahydrophenanthridinyln-, Chinazolinyln-, Methylchinazolinyln-, Isopropylchinazolinyln-, Cyclopropylchinazolinyln-, Phenylchinazolinyln-, Aminochinazolinyln-, (Dimethylamino)-chinazolinyln-, Pyrrolidin-1-ylchinazolinyln-, Piperidin-1-ylchinazolinyln-, Piperazin-1-ylchinazolinyln-, Morpholin-4-ylchinazolinyln-, Ethoxychinazolinyln-, Isopropoxychinazolinyln-, Chinoxalinyln-, Methylchinoxalinyln-, Dimethylchinoxalinyln-, Trimethylchinoxalinyln-, Phenylchinoxalinyln-, [1,5]Naphthyridinyln-, [1,6]Naphthyridinyln-, [1,8]Naphthyridinyln- oder eine 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyln-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Phenylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Ethyloxy-, Isopropoxy- oder Phenyloxygruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-N(CH_3)-CO-N(CH_3)-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe ersetzt sind,

eine Naphthylcarbonylmethyl-, Indolylcarbonylmethyl- oder Chinolinyln-carbonylmethylgruppe oder

eine 2-Cyanimino-2-phenyl-ethylgruppe,

R^2 eine Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Phenyl- oder 4-Fluorphenylgruppe und

R^3 eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5

Eine zweite bevorzugte Untergruppe des zweiten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie unmittelbar zuvor erwähnt definiert sind und R^3 eine 1-Buten-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemisch und deren Salze.

10

Eine dritte bevorzugte Untergruppe des zweiten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie unmittelbar zuvor erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Buten-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

Eine vierte bevorzugte Untergruppe des zweiten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie unmittelbar zuvor erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20

Eine dritter Erfindungsgegenstand betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

25 R^1 eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Fluornaphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, (Difluormethoxy)-naphthyl-, Cyanonaphthyl- oder Nitronaphthyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-(Pentafluorphenyl)ethenyl-Gruppe substituiert ist, oder

30

eine Methylgruppe, die durch eine Benzofuranyl-, Methylbenzothiazolyl-, Chinolinyln-, Methoxychinolinyln-, Isochinolinyln-, Methylisochinolinyln-, (Difluormethyl)-isochinolinyln-, (Trifluormethyl)-isochinolinyln-, Dimethylisochinolinyln-, (1-Cyano-1-methyl-ethyl)isochinolinyln-, Phenylisochinolinyln-, Methoxyisochinolinyln-, 1,2,3,4-Tetrahydrophenanthridinyln-, Chinazolinyln-, Methylchinazolinyln-, Isopropylchinazolinyln-, Cyclopropylchinazolinyln-, Phenylchinazolinyln-, Aminochinazolinyln-, (Dimethylamino)-chinazolinyln-, Pyrrolidin-1-ylchinazolinyln-, Piperidin-1-ylchinazolinyln-, Piperazin-1-ylchinazolinyln-, Morpholin-4-ylchinazolinyln-, Ethoxychinazolinyln-, Isopropoxychinazolinyln-, Chinoxalinyln-, Methylchinoxalinyln-, Dimethylchinoxalinyln-, Trimethylchinoxalinyln-, Phenylchinoxalinyln-, [1,5]Naphthyridinyln-, [1,6]Naphthyridinyln-, [1,8]Naphthyridinyln- oder eine 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyln-Gruppe substituiert ist,

R^2 eine Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe und

R^3 eine 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Ethynylbenzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20

Eine erste bevorzugte Untergruppe des dritten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine (3-Methyl-isochinolin-1-yl)methylgruppe,

25

R^2 eine Methylgruppe und

R^3 eine 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Ethynylbenzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten,

30

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite bevorzugte Untergruppe des dritten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie oben erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Chlorbenzyl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere,
5 Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine dritte bevorzugte Untergruppe des dritten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie oben erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Brombenzyl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere,
10 Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine vierte bevorzugte Untergruppe des dritten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie oben erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Ethynylbenzyl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere,
15 Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine fünfte bevorzugte Untergruppe des dritten Erfindungsgegenstandes sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 wie oben erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere,
20 Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

(1) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
25

(2) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(3) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
30

(4) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (5) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 (7) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(8) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

(9) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-((*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 (10) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(11) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 (12) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(13) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-((*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

(14) 1-(2-[2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl]-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(15) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (16) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(17) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

(18) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

(19) 1-[(4-Cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(20) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20

(21) 1-[(8-Methyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(22) 1-[(4-Fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,

25

(23) 1-((E)-3-Pentafluorphenyl-allyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,

30

(24) 1-[(3-Trifluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(25) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(26) 1-[2-(Biphenyl-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(27) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(28) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

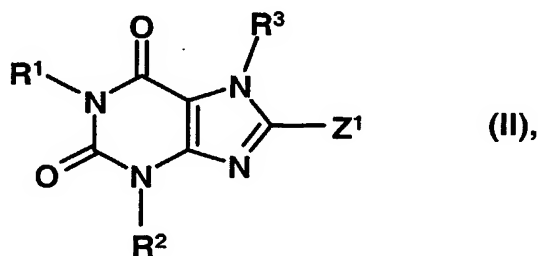
(29) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und

(30) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-brom-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



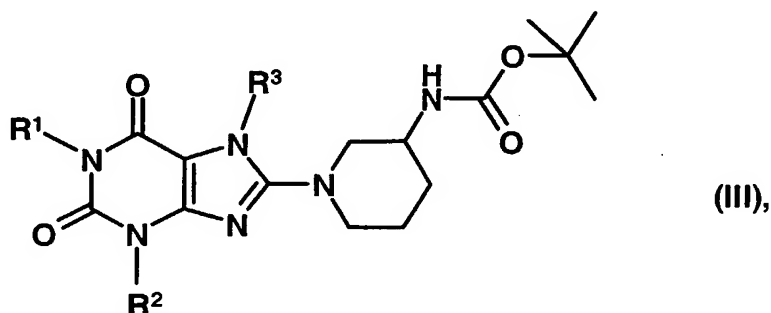
in der

R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine
 5 Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit 3-Aminopiperidin, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylen-
 10 glycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und
 15 gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des 3-Aminopiperidins durchgeführt werden.

20 b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel

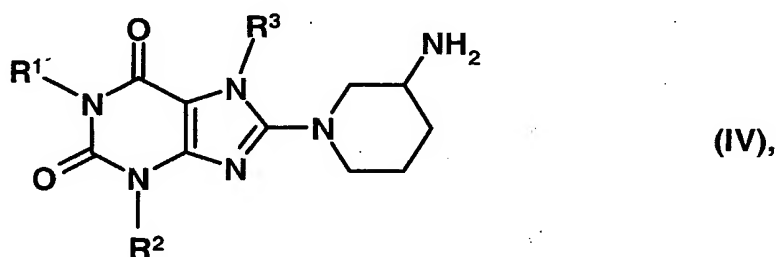


25 in der R^1 , R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind.

Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R¹ gemäß der eingangs erwähnten Definition eine Carboxygruppe enthält:

10 Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der R² und R³ wie eingangs definiert sind und R¹ eine durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe geschützte Carboxygruppe enthält.

Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch mit Hilfe einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder eines Alkalihydroxids wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart von Wasser.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.
- Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.
- Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.
- Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit

Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin
5 oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

10 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

15 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen
20 Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

25

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie
30 z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien

Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch
5 aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen
10 Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische
15 Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.
20

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis LXXI).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" , erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 μ l Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 μ M, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 μ l Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 μ l solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 μ g Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 μ l vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC ₅₀ [nM]
2(3)	2160
2(9)	264
2(12)	16
2(17)	32
2(20)	12
2(25)	4
2(27)	9
2(35)	5
2(37)	5
2(43)	6
2(51)	6
2(52)	9
2(59)	250
2(66)	22
2(80)	1
2(86)	2
2(96)	2
2(99)	1
2(100)	3
2(108)	3
2(129)	3
2(130)	3
2(131)	3
2(132)	1
2(135)	3
2(137)	13
2(138)	8
2(139)	4
2(142)	1
2(145)	4

2(148)	1
2(150)	1
2(151)	3
2(152)	4
2(185)	3
2(217)	4
2(247)	2
2(251)	12
2(256)	8
2(260)	13
2(264)	6
2(277)	6
2(280)	5
2(285)	3
2(287)	11
2(288)	14

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2(80) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüber-

10

15

hinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Be-

handlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc..

Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumorinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben SGLT2-Inhibitoren wie T-1095, Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha agonisten, PPAR-delta agonisten, ACAT Inhibitoren

- (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolesorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β_3 -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT_{2c} Rezeptors.
- 10 Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.
- Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1,3-Dimethyl-7-(2,6-dicyano-benzyl)-8-brom-xanthin

- 5 Eine Mischung aus 555 mg 8-Bromtheophyllin und 0.39 ml Hünigbase in 9 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 600 mg 2-Bromomethyl-isophthalonitril versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.
- 10 Ausbeute: 686 mg (83 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 399, 401 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

15

(1) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 269, 271 [M+H]⁺

(2) 3-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 316, 318 [M+H]⁺

(3) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 415, 417 [M+H]⁺

25 (4) 3-Methyl-7-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-8-brom-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 375, 377 [M+H]⁺

(5) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺

(6) 3-Methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 327, 329 [M+H]⁺

(7) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

5 R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 297/299 [M+H]⁺

(8) 3-Methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

(Das Produkt ist mit ca. 10-20 % Z-Verbindung verunreinigt)

10 R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 6:3:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 299, 301 [M+H]⁺

(9) 3-Methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 325, 327 [M+H]⁺

15

(10) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443, 445 [M+H]⁺

(11) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

20 (Produkt enthält ca. 25 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

(12) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

(13) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-brom-allyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 481, 483, 485 [M+H]⁺

30

(14) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443, 445 [M+H]⁺

(15) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chlor-allyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437, 439, 441 [M+H]⁺

(16) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

10

(17) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

15 (18) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(1-phenylsulfanyl-butyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 527, 529 [M+H]⁺

(19) 3-Methyl-7-(3-methyl-1-phenylsulfanyl-butyl)-8-brom-xanthin

20 (Das als Ausgangsmaterial für die Umsetzung verwendete [(1-Chlor-3-methyl-butyl)sulfanyl]-benzol wird durch Chlorierung von [(3-Methyl-butyl)sulfanyl]-benzol mit N-Chlor-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff erhalten)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 423, 425 [M+H]⁺

25

(20) 1,3-Dimethyl-7-(2-brom-benzyl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(21) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-chlor-xanthin

30 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(22) 3-Cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 223/225 [M+H]⁺

5 Beispiel II

1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-
buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 Zu einem Gemisch aus 200 mg 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-
methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 63
mg Kaliumcarbonat in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 63 mg Bromessigsäure-
ethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird fünf Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser versetzt und der ausgefallene Nieder-
schlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und drei Stunden bei 80°C im
Trockenschrank getrocknet.

15 Ausbeute: 216 mg (94 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 653 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

20 (1) 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-
buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

25 (2) 1-(2-{3-[(Methylsulfanyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-
buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 6:4)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺

30 (3) 1-(2-{3-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-
buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(4) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

5 (5) 1-(2-{2-[(Dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 652 [M+H]⁺

10 (6) 1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺

15 (7) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺

20 (8) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 650 [M+H]⁺

(9) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

25 (10) 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

30 (11) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

(12) 1-(2-{2-[(Isopropoxy carbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 667 [M+H]⁺

5 (13) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

10 (14) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
(Produkt enthält etwas *Z*-Isomer)
R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

15 (15) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺

20 (16) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

25 (17) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺

30 (18) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

(19) 2-(2-Acetyl-phenoxy)-*N*-ethyl-acetamid
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 222 [M+H]⁺

(20) 1-{2-[2-(1-Methoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺

5

(21) 1-{2-[2-(1-Aminocarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

10 (22) 2-(2-Acetyl-phenoxy)-*N*-methyl-acetamid

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 208 [M+H]⁺

(23) 1-{2-[2-(2-Oxo-propoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 607 [M+H]⁺

(24) 1-{2-[2-(1-Ethoxycarbonyl-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 665 [M+H]⁺

20

(25) 1-{2-[2-Cyanomethoxy-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

25 (26) 1-(2-{2-[(Methylsulfanyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺

(27) 1-{[2-(tert.-Butylcarbonyl)-benzofuran-3-yl]methyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30

(Entsteht als Hauptprodukt bei der Umsetzung von 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 1-Chlor-3,3-dimethyl-butan-2-on)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 631 [M+H]⁺

5

Beispiel III

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 Zu einem Gemisch aus 2.51 g 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 880 mg Natriumcarbonat in 8 ml Dimethylsulfoxid werden 1.30 g 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt. Das feste Rohprodukt wird in Essigester gelöst, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und einge-

15engt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester (10:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 2.56 g (91 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺

20 Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺

25

(2) 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

30 (3) 3-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478 [M-H]⁻

(4) 1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

(5) 1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺

10

(6) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺

15 (7) 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 7:2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

20 (8) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺

(9) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

(10) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

(11) 1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556 [M+H]⁺

5 (12) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

10 (13) 1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin im Gemisch mit 1-[(1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester)

15 (14) 1-({4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl}-methyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Kaliumcarbonat in Gegenwart von Hünigbase)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 720 [M+H]⁺

(15) 1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

(16) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =

30 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 605 [M+H]⁺

(17) 3-Methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

(18) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

10 Schmelzpunkt: 235-237°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

(19) 1-[(Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

(20) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

20

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

(21) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

(Durchführung mit Kaliumcarbonat; das Produkt enthält ca. 20 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

30

(22) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

- 5 (23) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

10

- (24) 3-Methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 15 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/ Essigester = 3:7)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

- (25) 3-Methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 15 % Z-Isomer)

- 20 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/ Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

- (26) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

- (27) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺

30

- (28) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 563 [M+H]⁺

(29) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺

(30) 1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

10

(31) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

15 (32) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 10 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

20

(33) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 25 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

25

(34) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(35) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30

(Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺

(36) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

(37) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550 [M+H]⁺

(38) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺

15

(39) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

20 (40) 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 610 [M+H]⁺

(41) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

30 (42) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(43) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-brom-allyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601, 603 [M+H]⁺

(44) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

10

(45) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chlor-allyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

15

(46) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

20 (47) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

25 (48) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:2)

(49) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

(50) 1-[2-(2-Nitro-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 626 [M+H]⁺

5 (51) 1-(2-{2-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 738 [M+H]⁺

10 (52) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

15 (53) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

20 (54) 1-(2-{2-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 722 [M+H]⁺

25 (55) 1-[2-(2,2-Difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 615 [M+H]⁺

30 (56) 1-[2-(2,2-Difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 615 [M+H]⁺

(57) 1-[(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

5

(58) 1-[(Chinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

10

(59) 1-[[1-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-1*H*-indol-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 646 [M+H]⁺

15

(60) 1-[(2-Methyl-1-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (im Gemisch mit 1-[(2-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin)

20

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 691 [M+H]⁺

(61) 1-[2-(Chinolin-8-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 586 [M+H]⁺

(62) 1-[(1-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]-3-

30

methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (im Gemisch mit 1-[(3-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 677 [M+H]⁺

(63) 1-[(Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺

(64) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

(65) 1-{2-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-7-yl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

(66) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-1-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

(67) 1,3-Dimethyl-7-(2-brom-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(68) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(69) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(70) 3-Cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-
5 xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester)

(71) 3-Cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-
10 yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺

(72) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-[(*R*)-3-(tert.-
15 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 644, 646 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(73) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-brom-benzyl)-8-[(*R*)-3-(tert.-
20 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 644, 646 [M+H]⁺

(74) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-[(*R*)-3-(tert.-
25 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hergestellt durch Umsetzung von (4-Methyl-chinazolin-2-yl)-methylchlorid und 3-Methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-brom-xanthin und nachfolgender Umsetzung mit (*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 645, 647 [M+H]⁺

(75) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-[(*R*)-3-(tert.-
30 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hergestellt durch Umsetzung von (4-Phenyl-chinazolin-2-yl)-methylchlorid und 3-Methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-brom-xanthin und nachfolgender Umsetzung mit (*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 707, 709$ [M+H]⁺

5

Beispiel IV

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

10 hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin mit Bortribromid in Methylenchlorid. Das gewünschte Produkt ist mit ca. 20 % 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-brom-3-methyl-butyl)-8-chlor-xanthin verunreinigt.

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 403, 405$ [M+H]⁺

15 Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin
(Produkt ist mit ca. 20 % 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-brom-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin verunreinigt)

20 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 431, 433$ [M+H]⁺

(2) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 459, 461$ [M+H]⁺

25

(3) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin
(Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 433, 435$ [M+H]⁺

30

(4) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺

Beispiel V

1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Zu einem Gemisch aus 2.00 g 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1.38 mg Kaliumcarbonat in 15 ml N,N-Dimethylformamid werden 1.71 g 2-Brom-1-(2-methoxy-phenyl)-ethanon gegeben. Das Reaktionsgemisch wird acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester (8:1 auf 8:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 2.61 g (84 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Die Umsetzung erfolgt mit 2-Brom-1-[3-(tert.-butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-ethanon)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺

(2) 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 401, 403 [M+H]⁺

(3) 1-(2-Cyano-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 391, 393 [M+Na]⁺

(4) 1-(2-Phenoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺

(5) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 667 [M+H]⁺

(6) 1-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

(7) 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 412 [M+H]⁺

(8) 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 7:2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

(9) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 493, 495 [M+H]⁺

(10) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

(11) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 476, 478 [M+H]⁺

(12) 1-[(Chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

(13) 1-[(2-Oxo-2H-chromen-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 (Das Ausgangsmaterial 4-Brommethyl-chromen-2-on wird analog Kimura et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 552-558 hergestellt.)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺

15 (14) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺

20 (15) 1-[(Chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Schmelzpunkt: 195-197°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

25 (16) 1-[(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺

30 (17) 1-[(3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺

(18) 1-[(4-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺

(19) 1-[(5-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺

(20) 1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 597 [M+H]⁺

(21) 1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

20 (Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 609 [M+H]⁺

(22) 1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25 (Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

30 (23) 1-[2-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺

(24) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-
5 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

10 (25) 1-((E)-3-Phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 549 [M+H]⁺

15 (26) 1-[(1-Benzo[b]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-
(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺

20 (27) 1-[[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-indol-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-
yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 662 [M+H]⁺

25 (28) 1-[(Biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 599 [M+H]⁺

30 (29) 1-[(1-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-
amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺

(30) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-

5 [3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

(31) 1-(2-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-

10 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Schmelzpunkt: 163-165°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺

(32) 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-

15 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.95 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531 [M+H]⁺

(33) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-

20 amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

(34) 1-[(2-Methyl-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-

25 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 571 [M+H]⁺

(35) 1-[(5-Nitro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-

30 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(36) 1-(2-Dimethylamino-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺

5

(37) 1-[2-(Piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

10

(38) 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

15

(39) 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺

20

(40) 1-[(2-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺

25

(41) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺

30

(42) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

(43) 1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-
5 [3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺

(44) 1-[(5-Nitro-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-
10 carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 602 [M+H]⁺

(45) 1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-
15 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 544 [M+H]⁺

(46) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
20 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

(47) 1-[(2-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
25 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺

(48) 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-
30 piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 456 [M+H]⁺

(49) 1-[(Chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

(50) 1-[(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺

(51) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 609 [M+H]⁺

(52) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)

20 R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(53) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 595 [M+H]⁺

(54) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

30

(55) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

(56) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butoxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 (Produkt enthält ca. 15 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 8:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

10 (57) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butoxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 15 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 8:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

15 (58) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 17 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

20

(59) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 17 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

(60) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 445, 447 [M+H]⁺

30 (61) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488, 490 [M+H]⁺

(62) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺

5

(63) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

10 (64) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin
(Produkt enthält ca. 10 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 462, 464 [M+H]⁺

15 (65) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

(Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺

20

(66) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺

25 (67) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 20 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

30 (68) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

(69) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

5 (70) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 17 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

10 (71) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Produkt enthält ca. 18 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

15

(72) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 580 [M+H]⁺

20

(73) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

25

(74) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

30 (75) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

(76) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

5

(77) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

10

(78) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

15

(79) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺

20

(80) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺

25

(81) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺

30

(82) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺

(83) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f -Wert: 0.86 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 579$ [M+H]⁺

(84) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f -Wert: 0.86 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 579$ [M+H]⁺

(85) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

15 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 573$ [M+H]⁺

(86) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

20 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 573$ [M+H]⁺

(87) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

25 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 622$ [M+H]⁺

(88) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 638$ [M+H]⁺

30

(89) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

(90) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

(91) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

10

(92) 1-[2-(2-Nitro-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 506, 508 [M+H]⁺

15 (93) 1-[(4-Dimethylamino-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 602 [M+H]⁺

20

(94) 1-(2-{2-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺

25

(95) 1-[(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺

30

(96) 1-[(Chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

(97) 1-[2-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 619 [M+H]⁺

(98) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

(99) 1-(2-{2-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 600, 602 [M-H]⁻

(100) 1-[(3-Methyl-chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺

(101) 1-[(3-Phenyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 634 [M+H]⁺

(102) 1-[(3,4-Dimethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 3:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 586 [M+H]⁺

(103) 1-[(Benzofuran-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 547$ [M+H]⁺

5

(104) 1-[[4-(Morpholin-4-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Essigester)

10 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 644$ [M+H]⁺

(105) 1-[[4-(Piperidin-1-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat)

15 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 642$ [M+H]⁺

(106) 1-([4-[4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-chinazolin-2-yl]methyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

20 (Durchführung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 743$ [M+H]⁺

(107) 1-[[4-(Pyrrolidin-1-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

(Durchführung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat)

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 628$ [M+H]⁺

30 (108) 1-[2-(1-Ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 677 [M+H]⁺

(109) 1-[(4-Cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-
5 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

10 (110) 1-[(Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺

15 (111) 1-[(8-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-
(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

20 (112) 1-[(8-Methoxy-chinolin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

25 (113) 1-[(5-Methoxy-chinolin-8-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

30 (114) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺

(115) 1-[(7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

5

(116) 1-(2-Oxo-4-phenyl-butyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 563 [M+H]⁺

10 (117) 1-(2-{2-Oxo-1,3-bis-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-yl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 851 [M+H]⁺

15

(118) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Nebenprodukt bei der Umsetzung von 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 1-Chlormethyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin)

20

R_f-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

(119) 1-[2-(2,2-Difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

25

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 495, 497 [M+H]⁺

(120) 1-[(3-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

(121) 1-[(5-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

(122) 1-[(6-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

(123) 1-[(3-Benzyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺

(124) 1-[(4-Isopropyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 8:2)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

(125) 1-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:2)

25

(126) 1-[(3-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

30

(127) 1-[2-(Naphthalin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 585 [M+H]⁺

- 5 (128) 1-[(5-Methoxy-isochinolin-8-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 24:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

- 10 (129) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Nebenprodukt bei der Umsetzung von 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 1-Chlormethyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin)

R_f-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 1:2)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

(130) 1-[[1-(1-Cyano-1-methyl-ethyl)-isochinolin-3-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)

- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 625 [M+H]⁺

(132) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

25

(133) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺

- 30 (134) 1-[(2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺

(135) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 8:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺

(136) 1-[2-(Chinolin-8-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466, 468 [M+H]⁺

(137) 1-[(3,4-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Essigester/Petrolether = 3:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺

(138) 1-[(3,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

(139) 1-{2-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-1H-indol-4-yl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 674 [M+H]⁺

(140) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (EI): m/z = 587 [M]⁺

(141) 1-({1-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)methyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 704 [M+H]⁺

5

(142) 1-[(2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

10 (143) 1-[(8-Methyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺

15 (144) 1-[(4-Methyl-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺

20 (145) 1-[(4-Brom-3-methoxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 666, 668 [M+H]⁺

25 (146) 1-[(4-Difluormethoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

30 (147) 1-{2-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-7-yl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(148) 1-[(E)-3-(2-Nitro-phenyl)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺

5

(149) 1-[(E)-3-Pentafluorphenyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

10 (150) 1-[(4-Nitro-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 602 [M+H]⁺

15 (151) 1-[(Benzooxazol-2-y)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 548 [M+H]⁺

20 (152) 1-[(5-Nitro-benzooxazol-2-y)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺

25 (153) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-1-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 468, 470 [M+H]⁺

30 (154) 1-[(Chinolin-7-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

(155) 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

5

(156) 1-[(8-Methyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺

10

(157) 1-[(2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 96:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

15

(158) 1-[[[1,6]Naphthyridin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

20

(159) 1-[[[1,8]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

25

(160) 1-[(4-Fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

30

(161) 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

(162) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 606 [M+H]⁺

(163) 1-[(8-Phenyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 356 [M+H]⁺

(164) 1-[(1,5-Naphthyridin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

(165) 1-[(*E*)-3-Pentafluorphenyl-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

(166) 1-[(*E*)-3-(2-Trifluormethyl-phenyl)-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

(167) 1-[(*E*)-3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

(168) 1-[(*E*)-3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

(169) 1-[(3-Trifluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 626 [M+H]⁺

(170) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

10

(171) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

15

(172) 1-[(4-Chlor-3-methoxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622, 624 [M+H]⁺

20

(173) 1-[(4-Ethoxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 603 [M+H]⁺

25

(174) 1-[(4-Isopropoxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 617 [M+H]⁺

30

(175) 1-[(2-Methyl-benzothiazol-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺

(176) 1-[(3-Phenyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-
5 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 634 [M+H]⁺

(177) 1-[(4-Phenyloxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
10 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 651 [M+H]⁺

(178) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
15 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 661 [M+H]⁺

(179) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
20 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 598 [M+H]⁺

(180) 1-[2-(3-Difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-
25 (tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺

(181) 1-[(2-Phenyl-chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
30 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺

(182) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

(183) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

(184) 1-[2-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 619 [M+H]⁺

(185) 1-[2-(Biphenyl-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺

(186) 1-[2-(Biphenyl-3-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺

(187) 1-[2-(3-Isopropoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺

(188) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 598 [M+H]⁺

5

(189) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 661 [M+H]⁺

10

(190) 1-[(4-Cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

15

(191) 1-[2-(2-Phenyloxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺

20

(192) 1-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺

25

(193) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

30

(194) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

(195) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-brom-xanthin

(196) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-brom-benzyl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(197) 1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/ Petrolether = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 612 [M+H]⁺

Beispiel VI

1-(2-{3-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu einer Lösung aus 402 mg 1-(2-{3-[(Methylsulfonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 10 ml Hexafluorisopropanol werden 0.15 ml einer 35 %igen Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml einer 10 %igen Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 5 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der gelbe Rückstand wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester/Methanol (5:4:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 299 mg (73 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 643 [M+H]⁺

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(3-Methansulfinyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 3:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 613 [M+H]⁺

5

(2) 1-(2-{2-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺

10 Beispiel VII

3-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 630 mg 7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 11 ml Acetonitril werden 236 µl 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

15 getropft. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird das Acetonitril im Vakuum abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird in 11 ml N,N-Dimethylformamid aufgenommen und mit 258 mg (2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser zugegeben, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und in
20 Essigester aufgenommen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester/Methanol (6:1:0 auf 0:5:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 435 mg (53 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 549 [M+H]⁺

25

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

30

(2) 3-[(Methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

5 Beispiel VIII

7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 2.32 g 2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-[[[(ethoxycarbonylamino)carbonyl]amino]-3*H*-imidazol in 35 ml Ethanol werden 510 mg Kalium-tert.-butylat gegeben. Die gelbe Lösung wird fünf

10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak
15 (95:5:1 auf 90:10:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 630 mg (35 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

20

Beispiel IX

2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-[[[(ethoxycarbonylamino)carbonyl]amino]-3*H*-imidazol

Zu 4.00 g 2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-
25 4-ethoxycarbonyl-5-amino-3*H*-imidazol in 90 ml 1,2-Dimethoxyethan werden 2.97 ml Isocanatameisensäureethylester gegeben und die hellbraune Lösung wird über Nacht bei 120°C im Ölbad erhitzt. Dann werden nochmals 0.6 ml Isocanatameisensäureethylester zugegeben und es wird weitere vier Stunden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und
30 mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (98:2:1 auf 90:10:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 2.27 g (45 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

5

Beispiel X

2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-amino-3*H*-imidazol

10 hergestellt durch Umsetzung von Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-methan mit Natrium in Ethanol unter Rückfluß.

R_f-Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Essigester/Petrolether = 8:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺

15 Beispiel XI

Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-methan

20 hergestellt durch Umsetzung von Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-phenyloxy-methan mit 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 6:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺

25 Beispiel XII

Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-phenyloxy-Methan

30 hergestellt durch Umsetzung von Cyanimino-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-phenyloxy-methan mit 1-Brom-3-methyl-2-buten in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 316 [M+H]⁺

Beispiel XIIICyanimino-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-phenyloxy-methan

hergestellt durch Umsetzung von Diphenylcyanocarbonimidat mit Aminoessigsäure-
5 ethylester-hydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin in Isopropanol bei Raum-
temperatur (analog R. Besse et al., *Tetrahedron* **1990**, 46, 7803-7812).

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 8:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 248 [M+H]⁺

10 Beispiel XIV1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

hergestellt durch Umsetzung von 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin mit
Bromessigsäuremethylester in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethyl-
formamid bei Raumtemperatur.

15 R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 388, 390 [M+H]⁺

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen erhalten:

20 (1) 1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 355, 357 [M+H]⁺

(2) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 354, 356 [M+H]⁺

(3) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 356, 358 [M+H]⁺

30

(4) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-cyanomethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺

5 (5) 1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 358, 360 [M+H]⁺

Beispiel XV

1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

- 10 hergestellt durch Behandeln von 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 316, 318 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 361, 363 [M-H]⁺

(2) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 25 (Da die Verbindung noch Verunreinigungen enthält, die chromatographisch nicht entfernt werden können, wird das Material nochmals in das BOC-geschützte Derivat überführt und dann chromatographisch gereinigt, vgl. Bsp. XXV(1).)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

Beispiel XVI

- 30 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

hergestellt durch Chlorierung von 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin mit N-Chlorsuccinimid in Dichlorethan unter Rückfluß.

Massenspektrum (EI): $m/z = 445, 447 [M]^+$

Beispiel XVII

7-(2-Cyano-benzyl)-xanthin

- 5 hergestellt durch Behandeln von 16.68 g 2-Amino-7-(2-cyano-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on mit 17.00 g Natriumnitrit in einem Gemisch aus 375 ml konz. Essigsäure, 84 ml Wasser und 5.2 ml konz. Salzsäure bei 50°C.

Ausbeute: 8.46 g (50 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 268 [M+H]^+$

10

Beispiel XVIII

2-Amino-7-(2-cyano-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- hergestellt durch Umsetzung von 20.00 g Guanosin-hydrat mit 22.54 g 2-Cyano-benzylbromid in Dimethylsulfoxid bei 60°C und anschließende Behandlung mit 57 ml konz. Salzsäure.

Ausbeute: 18.00 g (97% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 267 [M+H]^+$

Beispiel XIX

- 20 1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(3-[(2-Chlor-ethylamino)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Kalium-tert.-butylat in N,N-Dimethyl-formamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XX

- 30 1-[2-(3-[(2-Chlor-ethylamino)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Umsetzung von 221 mg 1-[2-(3-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 60 μ l 2-Chlorethylisocyanat in 3 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur.
Ausbeute: 163 mg (64 % der Theorie)

- 5 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 6:3:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 671, 673 [M+H]⁺

Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen erhalten:

- 10 (1) 1-[2-(2-[[[(Ethoxycarbonylamino)carbonyl]amino]-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
(Durchführung in N,N-Dimethylformamid bei 30°C)
 R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 681 [M+H]⁺

15

Beispiel XXI

1-[2-(3-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit
20 Eisenpulver in einem Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig (80:25:10) bei 100°C.

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 50:30:20:1)

- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

Analog Beispiel XXI werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

(2) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

5 (3) 1-[(5-Amino-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 589 [M+H]⁺

10 (4) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(5) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

15 (Produkt enthält ca. 10 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

(6) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

20 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 430, 432 [M+H]⁺

(7) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

(8) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

30

(9) 1-[2-(2-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.82 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

Beispiel XXII

- 5 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Umsetzung von 248 mg 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 40 µl Propionsäurechlorid in Gegenwart von 60 µl Pyridin in N,N-

- 10 Dimethylformamid bei 80°C.

Ausbeute: 168 mg (62 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

- 15 Analog Beispiel XXII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-({5-[(Methoxycarbonyl)methylamino]-isochinolin-1-yl}methyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
(Durchführung mit Bromessigsäuremethylester und Kaliumcarbonat)

- 20 R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 661 [M+H]⁺

(2) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 25 (Produkt enthält ca. 10 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

(3) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 30 (Produkt enthält ca. 10 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(4) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

5

(5) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

10

(6) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺

15

(7) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 620 [M+H]⁺

20

(8) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

25

(9) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 620 [M+H]⁺

30

(10) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in Acetonitril bei 55°C)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

- 5 (11) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung in Acetonitril bei 65°C)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

10

- (12) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

- 15 (13) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

- (14) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

20

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 8:1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

- (15) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- (16) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30

(Durchführung in 1,2-Dichlorethan bei 45°C)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 8:1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(17) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

(18) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 606 [M+H]⁺

10

(19) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

15 (20) 1-(2-{2-[(Phenylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 656 [M+H]⁺

20 (21) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Hünigbase und 4-Dimethylamino-pyridin in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 18:1)

25 Beispiel XXIII

1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

hergestellt durch Behandeln von 1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-

30 1-yl]-xanthin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 539 [M+H]⁺

Analog Beispiel XXIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 539 [M+H]⁺

Beispiel XXIV

1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Ein Gemisch aus 829 mg 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin, 640 mg
10 Phenylboronsäure, 509 mg wasserfreiem Kupferacetat und 0.43 ml Pyridin in 20 ml
Methylenchlorid wird in Gegenwart von 100 mg Molsieb 4Å vier Tage bei Raum-
temperatur gerührt. Dann werden nochmals 320 mg Phenylboronsäure zugesetzt
und das Reaktionsgemisch wird einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt.
15 Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über Talkum filtriert und mit Essigester nach-
gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Cyclo-
hexan/Essigester (7:3 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 142 mg (14 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 392, 394 [M+H]⁺

20 Beispiel XXV

1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl- amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Umsetzung von 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-
8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester in Gegen-
25 wart von Hünigbase in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
90:10:1)

Analog Beispiel XXV werden folgende Verbindungen erhalten:

30

(1) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-
8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺

(2) 7-Acetyl-1-(tert.-butoxycarbonyl)-1*H*-indol

5 R_f-Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether/Essigester= 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 260 [M+H]⁺

Beispiel XXVI

10 1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1-
[(1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Zu 830 mg 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1.25 g Triphenylphosphin in 25 ml Tetrahydrofuran werden 510 mg eines Gemisches aus (Cinnolin-4-yl)-methanol und (1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)-methanol (siehe Bsp. XXVII) gegeben.

15 Das Reaktionsgemisch wird mit 0.92 ml Azodicarbonsäurediethylester versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Essigester/Petrolether (7:3 auf 0:1) als Laufmittel chromatographiert. Es wird ein Gemisch aus Cinnolin- und 1,4-Dihydro-Cinnolin-Verbindung erhalten.

Aubeute: 660 mg (52 % der Theorie)

20 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)

Analog Beispiel XXVI werden folgende Verbindungen erhalten:

25 (1) 1-({4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

(2) 1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

30 Schmelzpunkt: 194-195°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 410, 412 [M+H]⁺

(3) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 441, 443 [M+H]⁺

5

(4) 1-[(Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

(Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

10

(5) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

15

(6) 1-[(4-Dimethylamino-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺

20

(7) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin
(Das Produkt enthält ca. 20 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 440, 442 [M+H]⁺

25

(8) 1-[(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.95 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 440, 442 [M+H]⁺

(9) 1-[(Chinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

30

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 8:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

(10) 1-[[1-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-1*H*-indol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f -Wert: 0.74 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M+H]⁺

5

(11) 1-({2-Methyl-1-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (im Gemisch mit 1-({2-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzimidazol-5-yl)methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 571, 573 [M+H]⁺

(12) 1-[(1-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (im Gemisch mit 1-[(3-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin)

15

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

(13) 1-[(Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

20 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 427, 429 [M+H]⁺

Beispiel XXVII

(Cinnolin-4-yl)-methanol und (1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)-methanol

25 Eine Lösung aus 1.00 g Cinnolin-4-carbonsäure-methylester in 15 ml Diethylether wird bei 0°C zu einer Suspension aus 222 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Diethylether getropft. Nach 1.5 Stunden wird das Reaktionsgemisch vorsichtig tropfenweise mit Wasser versetzt, mit Methylenchlorid verrührt und über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert

30 und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Laut ¹H-NMR wird ein Gemisch aus Cinnolin- und 1,4-Dihydro-

Cinnolin-Verbindung als gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Aubeute: 530 mg (62 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Essigester)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 161 [M1+H]⁺ und 163 [M2+H]⁺

Analog Beispiel XXVII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) {2-Methyl-1-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-benzoimidazol-5-yl}-methanol
10 (im Gemisch mit {2-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-methanol)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 293 [M+H]⁺

(2) (2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)-methanol
15 R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 203 [M+H]⁺

(3) (8-Methyl-chinoxalin-6-yl)-methanol
R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 175 [M+H]⁺

(4) (E)-3-Pentafluorphenyl-2-propen-1-ol
(Durchführung mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol)
Massenspektrum (EI): m/z = 224 [M]⁺
25

(5) (E)-3-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-propen-1-ol
(Durchführung mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol)

(6) (E)-3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-2-propen-1-ol
30 (Durchführung mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol)
Massenspektrum (EI): m/z = 202 [M]⁺

(7) (E)-3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-2-propen-1-ol

(Durchführung mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol)

Beispiel XXVIII

- 5 4-Hydroxymethyl-2-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2H-phthalazin-1-on
hergestellt durch Behandeln von 4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-carbonsäure-methylester mit Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran bei 40°C.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 1:1)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 307 [M+H]⁺

Analog Beispiel XXVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (3,4-Dimethyl-isochinolin-1-yl)-methanol

- 15 (Durchführung mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 188 [M+H]⁺

(2) (3-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-methanol

- 20 (Durchführung mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 163 [M+H]⁺

- 25 (3) (3,4-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-yl)-methanol

(Durchführung mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran)

R_f-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 178 [M+H]⁺

- 30 (4) (3,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-methanol

(Durchführung mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran)

R_f-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 3:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 192$ [M+H]⁺

(5) 6-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin

(Durchführung mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur)

5 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 214$ [M+H]⁺

Beispiel XXIX

4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-carbonsäure-methylester

10

hergestellt durch Umsetzung von 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-carbonsäure-methylester mit (2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methylchlorid in Gegenwart von Hünigbase in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 6:4)

15

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 335$ [M+H]⁺

Analog Beispiel XXIX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-Acetyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzooxazol-2-on

20

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 308$ [M+H]⁺

(2) 4-Acetyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzooxazol-2-on

R_f -Wert: 0.87 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)

25

(3) 4-Acetyl-1,3-bis-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

(Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in N,N-Dimethylformamid)

R_f -Wert: 0.90 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 437$ [M+H]⁺

30

(4) 6-Methyl-1-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-chinolin-2-on

R_f -Wert: 0.78 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 290 [M+H]⁺

(5) {2-Methyl-1-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-benzoimidazol-5-yl}-
carbonsäuremethylester (im Gemisch mit {2-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-
ethoxy)methyl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-carbonsäuremethylester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 321 [M+H]⁺

Beispiel XXX

1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-
10 (tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 500 mg 1-[2-(3-Methylsulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-
1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 5 ml Methylenchlorid
werden 0.22 ml einer 35 %igen Wasserstoffperoxid-Lösung und 20 mg Natrium-
wolframat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur
15 gerührt, dann wird 1 ml Methanol zugesetzt. Nach weiteren 48 Stunden werden
nochmals 1.5 ml 35 %ige Wasserstoffperoxid-Lösung, eine Spatelspitze Natrium-
wolframat und zwei Tropfen Wasser zugegeben. Am nächsten Morgen ist die Oxi-
dation laut Dünnschichtchromatographie vollständig und das Reaktionsgemisch wird
mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und zweimal mit je 30 ml 10 %-iger Natriumthio-
20 sulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrock-
net und eingeeengt, wobei ein zähes Harz zurückbleibt, welches ohne weitere Reini-
gung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 530 mg (100 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Essigester)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 629 [M+H]⁺

Beispiel XXXI

1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30 hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-
methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-
xanthin mit 3 M Natronlauge in Methanol bei Raumtemperatur.

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 595 [M+H]⁺

Analog Beispiel XXXI werden folgende Verbindungen erhalten:

5

(1) 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10

(2) 1-[2-(2-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit 4 M Kalilauge in Tetrahydrofuran)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 609 [M+H]⁺

15

(3) 1-[2-(2-Carboxymethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit 4 M Kalilauge in Tetrahydrofuran)

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 610 [M+H]⁺

20

(4) 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

25

Beispiel XXXII

1-{2-[3-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Ein Gemisch aus 190 mg 1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 43 μ l einer

30

40 %igen wässrigen Methylamin-Lösung, 103 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 43 mg N-Hydroxybenzotriazol und 45 μ l Triethylamin in 3 ml Tetrahydrofuran wird acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur

Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit Wasser, 10 %-iger Zitronensäure-Lösung, 10 %-iger Kaliumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2 auf 80:20) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 173 mg (89 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

10 Analog Beispiel XXXII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-{2-[3-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(2) 1-{2-[3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 664 [M+H]⁺

(3) 1-{2-[2-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(4) 1-{2-[2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 664 [M+H]⁺

(5) 1-(2-{2-[(Isopropylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 650 [M+H]⁺

5

(6) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺

10

(7) 1-(2-{2-[2-Oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 662 [M+H]⁺

15

(8) 1-(2-{2-[2-(Morpholin-4-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 678 [M+H]⁺

20

(9) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methylamino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

25

(10) 1-[(2-Amino-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

30

Beispiel XXXIII

1-Chlormethyl-4-methyl-isochinolin-hydrochlorid

hergestellt durch Behandeln von (4-Methyl-isochinolin-1-yl)-methanol mit Thionylchlorid in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192, 194 [M+H]⁺

Analog Beispiel XXXIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Chlormethyl-3,4-dimethyl-isochinolin-hydrochlorid

10 R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 206, 208 [M+H]⁺

(2) 5-Chlormethyl-8-methoxy-chinolin-hydrochlorid

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 208, 210 [M+H]⁺

15

(3) 8-Chlormethyl-5-methoxy-chinolin-hydrochlorid

Massenspektrum (EI): m/z = 207, 209 [M]⁺

(4) 2-Chlormethyl-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-hydrochlorid

20 R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 181, 183 [M+H]⁺

(5) 8-Chlormethyl-5-methoxy-isochinolin-hydrochlorid

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 208, 210 [M+H]⁺

(6) 1-Chlormethyl-3,4-dimethyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.50 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 196, 198 [M+H]⁺

30

(7) 1-Chlormethyl-3,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.50 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 210, 212 [M+H]⁺

(8) 6-Chlormethyl-2,3,8-trimethyl-chinoxalin-hydrochlorid

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 221, 223 [M+H]⁺

5

(9) 6-Chlormethyl-8-methyl-chinoxalin-hydrochlorid

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 193, 195 [M+H]⁺

(10) 6-Chlormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin-hydrochlorid

10 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 232, 234 [M+H]⁺

Beispiel XXXIV

1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
15 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu einer Lösung aus 428 mg 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 3 ml Methanol werden bei
Raumtemperatur 0.5 ml einer 1 M Natriummethanolat-Lösung in Methanol getropft.
Nach etwa 20 Minuten wird die entstandene dicke Suspension im Wasserbad leicht
20 erwärmt und mit 2 ml Methanol verdünnt. Sobald die Umsetzung zum Iminoester laut
Dünnschichtchromatographie vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch mit 0.5 ml 1
M Eisessig-Lösung in Methanol neutralisiert und mit einer Lösung aus 130 mg
Anthranilsäure in 2 ml Methanol versetzt. Durch leichtes Erwärmen entsteht eine
klare Lösung, welche 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend
25 wird das Reaktionsgemisch etwa 3.5 Stunden unter leichtem Rückfluß erhitzt. Nach
Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Methanol abdestilliert und der
Rückstand mit kaltem Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt
wird in 5 ml Methanol suspendiert, leicht erwärmt und nach Abkühlung abgesaugt,
mit Methanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

30 Ausbeute: 302 mg (56 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

Analog Beispiel XXXV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (4-Difluormethoxy-naphthalin-1-yl)-methanol

5 R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 223 [M-H]⁻

Beispiel XXXV

(4-Dimethylamino-naphthalin-1-yl)-methanol

10 hergestellt durch Reduktion von 4-Dimethylamino-naphthalin-1-carbaldehyd mit Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran.

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XXXVI

15 2-Brom-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethanon

hergestellt durch Bromierung von 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethanon in Methylenchlorid unter leichter Eisbad-Kühlung. Die als Nebenprodukt entstehende Dibrom-Verbindung wird säulenchromatographisch abgetrennt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 257, 259 [M+H]⁺

20 R_f -Wert: 0.92 (Kieselgel, Methylenchlorid)

Analog Beispiel XXXVI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on

25 (Bromierung wird in Dioxan bei 40°C durchgeführt; das Produkt ist mit ca. 20 % Dibrom-Verbindung verunreinigt)

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 270, 272 [M+H]⁺

30 (2) 1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-brom-ethanon

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 243, 245 [M+H]⁺

R_f -Wert: 0.94 (Kieselgel, Methylenchlorid)

(3) 2-[2-(2-Brom-acetyl)-phenoxy]-*N*-ethyl-acetamid
(Bromierung wird mit Kupfer(II)bromid in Dioxan durchgeführt)
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 300, 302 [M+H]^+$

5

(4) 4-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3*H*-benzooxazol-2-on
 R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 270, 272 [M+H]^+$

10 (5) 2-[2-(2-Brom-acetyl)-phenoxy]-*N*-methyl-acetamid
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 386, 388 [M+H]^+$

(6) 7-(2-Brom-acetyl)-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzooxazol-2-on
 R_f -Wert: 0.84 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 384, 386 [M+H]^+$

(7) 4-(2-Brom-acetyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on
 R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 283, 285 [M+H]^+$

20

(8) 4-(2-Brom-acetyl)-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3*H*-benzooxazol-2-on
 R_f -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)

(9) 4-(2-Brom-acetyl)-1-ethoxycarbonyl-3-methyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on
25 R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 341, 343 [M+H]^+$

(10) 2-Brom-1-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-ethanon
Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 277, 279 [M-H]^-$

30

Beispiel XXXVII

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethanon

hergestellt durch Umsetzung von 1-(2,3-Dihydroxy-phenyl)-ethanon mit 1,2-Dibromethan in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei 100°C.

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 179 [M+H]⁺

5

Beispiel XXXVIII

1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10

hergestellt durch Umsetzung von 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 589 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel XXXVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-Acetyl-3-methyl-3*H*-benzooxazol-2-on

(Die Methylierung erfolgt in Gegenwart von Natriumcarbonat in Methanol)

20

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺

(2) 4-Acetyl-3-methyl-3*H*-benzooxazol-2-on

(Die Methylierung erfolgt in Gegenwart von Natriumcarbonat in Methanol unter Rückfluß)

25

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺

(3) 4-Acetyl-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

30

(Durchführung in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 205 [M+H]⁺

(4) 4-Acetyl-1-ethoxycarbonyl-3-methyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 263 [M+H]⁺

5

(5) 1-[(1-Methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

10 (6) 1-[[1-(2-Cyano-ethyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺

15 (7) 1-({1-[(Methylaminocarbonyl)methyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 618 [M+H]⁺

20 (8) 1-[(1-Benzyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺

25 Beispiel XXXIX

1-[2-(2-Cyanomethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Umsetzung von 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit

30 Paraformaldehyd und Kaliumcyanid in Gegenwart von Zinkchlorid in Eisessig bei 40°C.

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 605 [M+H]⁺

Beispiel XL

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-
5 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Reduktion von 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-
butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit
Natriumdithionit in einem Gemisch aus Methylglykol und Wasser (2:1) bei 100°C.
R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

10

Analog Beispiel XL werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Beispiel XLI

2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin

hergestellt durch Behandlung von 2.95 g 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin-3-oxid
20 mit 6 ml Phosphortrichlorid in 150 ml Chloroform unter Rückfluß.

Ausbeute: 1.75 g (57 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 193, 195 [M+H]⁺

25 Beispiel XLII

2-Chlormethyl-4-dimethylamino-chinazolin

Zu 500 mg 4-Chlor-2-chlormethyl-chinazolin in 5 ml Tetrahydrofuran wird unter
Eisbad-Kühlung eine frisch hergestellte Lösung aus 202 mg Dimethylamin in 3.2 ml
Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 3.5
30 Stunden unter Eisbad-Kühlung und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.
Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer schonend abdestilliert und der
Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der feste Rückstand wird mit wenig tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt, mit Petrolether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 323 mg (62 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 222, 224 [M+H]⁺

Analog Beispiel XLII werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 2-Chlormethyl-4-(morpholin-4-yl)-chinazolin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 264, 266 [M+H]⁺

15 (2) 2-Chlormethyl-4-(piperidin-1-yl)-chinazolin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 262, 264 [M+H]⁺

(3) 4-[4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-2-chlormethyl-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 363, 365 [M+H]⁺

(4) 2-Chlormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-chinazolin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 248, 250 [M+H]⁺

(5) 2-Chlormethyl-4-ethoxy-chinazolin

(Die Umsetzung erfolgt mit Natriummethanolat in Ethanol bei Raumtemperatur.)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 223, 225 [M+H]⁺

(6) 2-Chlormethyl-4-isopropoxy-chinazolin

(Die Umsetzung erfolgt mit Natriumisopropanolat in Isopropanol bei Raumtemperatur.)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 237, 239 [M+H]⁺

5

(7) 2-Chlormethyl-4-phenyloxy-chinazolin

(Die Umsetzung erfolgt mit Natriumhydrid und Phenol in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 271, 273 [M+H]⁺

Beispiel XLIII

1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methylamino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 15 Zu 531 mg 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 10 mg Methyltrioxorhenium in 4.5 ml Toluol wird bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre eine Lösung aus 110 µL Diazoessigsäureethylester in 0.5 ml Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals ca. 5 mg
- 20 Methyltrioxorhenium und 20 µL Diazoessigsäureethylester zugegeben und das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden erneut 5 mg Methyltrioxorhenium und 20 µL Diazoessigsäureethylester zugegeben. Nach weiteren 16 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml konz. wässrigem Ammoniak versetzt, durchgeschüttelt und auf eine
- 25 Extrelut-Packung gegeben. Nach 15 min wird mit 200 ml Methylenchlorid nachgespült. Die Methylenchlorid-Lösung wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester/Isopropanol (8:2:0 auf 8:1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 220 mg (36 % der Theorie)

30 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

Beispiel XLIV

1-[(2-Cyano-benzofuran-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- Ein Gemisch aus 215 mg 1-{2-[2-Cyanomethoxy-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 244 mg Cäsiumcarbonat in 4 ml N,N-Dimethylformamid wird zwei Stunden bei 50°C, dann weitere drei Stunden bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 130 mg (62 % der Theorie)
- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

Beispiel XLV

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 15 hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(1-Ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 1 N Natronlauge in Methanol bei Raumtemperatur.
- R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester)
- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 605 [M+H]⁺

Beispiel XLVI

4-Acetyl-1-ethoxycarbonyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

- Zu 1.50 g 1-(2,3-Diamino-phenyl)-ethanon in 75 ml Methylenchlorid werden 5.29 g Diethyldicarbonat und 611 mg Dimethylaminopyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann werden nochmals 100 mg Dimethylaminopyridin und 1ml Diethyldicarbonat zugegeben und weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid verdünnt, mit 2 N Zitronensäure-Lösung sowie gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (3:1 auf 1:2) als Laufmittel
- 25
- 30

chromatographiert. Das gewünschte Produkt wird mit wenig tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt, mit wenig Essigester und tert.-Butylmethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (36 % der Theorie)

5 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 249 [M+H]⁺

Beispiel XLVII

10 1-[(4-Amino-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu einem Gemisch aus 17 mg Kalium-tert.-butylat in 10 ml Methanol werden 501 mg 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin gegeben. Nach kurzem Erwärmen unter Rühren entsteht eine klare Lösung und nach etwa 20 Minuten ist das Nitril laut Dünnschichtchromatogramm
15 weitgehend zum Iminoester umgesetzt. Nun werden 206 mg 2-Amino-benzamidinhydrochlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 143 mg (23 % der Theorie)

20 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

Beispiel XLVIII

25 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

150 mg 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin werden in einem Gemisch aus 5 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Methanol in Gegenwart von 30 mg 5 %igem Palladium auf Aktivkohle (vergiftet mit Chinolin) bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete
30 Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Dann wird eine Spatelspitze Aktivkohle zugegeben und abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt und das Rohprodukt chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (7:3 auf 4:6) gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (85 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

5 Beispiel XLIX

8-Hydroxymethyl-5-methoxy-chinolin

- Zu einer Lösung aus 640 mg 8-Hydroxymethyl-chinolin-5-ol in N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 148 mg Natriumhydrid (ca. 60 %ig in Mineralöl) gegeben und das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist werden unter Eisbad-Kühlung 230 µl Methyljodid zugetropft, anschließend wird das Reaktionsgemisch noch ca. zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es auf Eiswasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und mit einem Gemisch aus Diethylether und Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Petrolether verrieben und der Überstand abdekantiert. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 470 mg (68 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester)

- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 190 [M+H]⁺

Analog Beispiel XLIX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-Hydroxymethyl-5-methoxy-isochinolin

- 25 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 190 [M+H]⁺

Beispiel L

8-Hydroxymethyl-chinolin-5-ol

- 30 3.40 g Chinolin-5-ol wird unter Eisbad-Kühlung mit 8 ml konz. Salzsäure und 8 ml 37 %iger Formalin-Lösung versetzt. Dann wird etwa zwei Stunden Chlorwasserstoffgas durch das Reaktionsgemisch geleitet, wobei die Temperatur langsam ansteigt. Das

Reaktionsgemisch wird über Nacht zunächst noch unter Eisbad-Kühlung, dann bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird in Wasser aufgenommen, mit Diethylether überschichtet und unter Eisbad-Kühlung und starkem Rühren mit verdünnter Ammoniak-Lösung auf pH 10 eingestellt. Nach weiteren zwei Stunden kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (20:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 660 mg (16 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 176 [M+H]⁺

Analog Beispiel L werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-Hydroxymethyl-isochinolin-5-ol

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 176 [M+H]⁺

20 Beispiel LI

1-[(2-Cyclopropyl-chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Ein Gemisch aus 250 mg 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 7.5 ml ethanolischer Ammoniaklösung (6 M) wird in einer Bombe sieben Stunden auf 150 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 70:30) als Laufmittel chromatographiert. Die verunreinigte Produktfraktion wird eingeeengt und nochmals über eine Reversed Phase-HPLC-Säule mit Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (65:15:0.08 auf 0:100:0.1) als Laufmittel gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt

und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 40 mg (14 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid /Essigester = 1:1)

- 5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺

Beispiel LII

4-(2-Brom-acetyl)-1,3-bis-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

- 10 Zu 420 mg 4-Acetyl-1,3-bis-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on in 5 ml Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre 520 mg 2-Pyrrolidinon-hydrotribromid und 89 mg 2-Pyrrolidinon gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend noch warm abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt, 15 wobei 660 mg eines gelbbraunen Feststoffes zurückbleiben. Dieser wird mit wenig Methanol verrührt, abgesaugt, mit etwas Methanol nachgewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 430 mg (87 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 9:1)

- 20 Massenspektrum (EI): m/z = 514, 516 [M]⁺

Analog Beispiel LII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-(2-Brom-acetyl)-1-(tert.-butoxycarbonyl)-1H-indol

- 25 R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 338, 340 [M+H]⁺

(2) 2-Brom-1-(3-isopropoxy-phenyl)-ethanon

(Durchführung mit Phenyltrimethylammoniumtribromid in Methylenchlorid)

- 30 R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 9:1)

(3) 2-Brom-1-(3-difluormethoxy-phenyl)-ethanon

(Durchführung mit Phenyltrimethylammoniumtribromid in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.24 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

5 Beispiel LIII

3-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbonsäure-methylester

Ein Gemisch aus 1.91 g 2-Aminopyridin und 4.40 g 3-Brom-2-oxo-buttersäure-methylester in 40 ml Ethanol wird sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend 2 Tage bei Raumtemperatur stengelassen. Das Lösungsmittel wird am
10 Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/metanolischer Ammoniaklösung (95:4:1 auf 90:9:1) als Laufmittel gereinigt. Als Nebenprodukt werden 560 mg des Ethylesters isoliert.

Ausbeute: 2.09 g (54 % der Theorie)

15 R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 191 [M+H]⁺

Beispiel LIV

2-Chlormethyl-4-isopropyl-chinazolin

20 Durch eine Lösung aus 2.86 g 1-(2-Amino-phenyl)-2-methyl-propan-1-on und 1.33 ml Chloracetonitril in 14 ml Dioxan wird unter Rühren bei Raumtemperatur ca. fünf Stunden trockenes Chlorwasserstoffgas geleitet. Anschließend wird das Dioxan im Wasserstrahlvakuum größtenteils abdestilliert. Der honigartige Rückstand wird mit Eiswasser versetzt und die entstandene Suspension unter Eisbad-Kühlung mit gesättig-
25 ter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Methylenchlorid (8:2 auf 0:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.80 g (58 % der Theorie)

30 R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 221, 223 [M+H]⁺

Beispiel LV1-Chlormethyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin

Zu 4.00 g Polyphosphorsäure werden 530 mg *N*-(1-Benzyl-2,2,2-trifluor-ethyl)-2-chlor-acetamid (hergestellt durch Umsetzung von 1-Benzyl-2,2,2-trifluoro-ethylamin mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von Triethylamin) und 0.74 ml Phosphoroxychlorid gegeben. Das zähe Gemisch wird 1.5 Stunden bei 130°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt, zehn Minuten kräftig gerührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird in Essigester gelöst und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein weißer Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 415 mg (84 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 248, 250 [M+H]⁺

Analog Beispiel LV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-Methyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin

(Das Ausgangsmaterial *N*-(1-Benzyl-2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamid wird durch Umsetzung von 1-Benzyl-2,2,2-trifluoro-ethylamin mit Acetanhydrid erhalten.)

Beispiel LVI3-Brommethyl-1-(1-cyano-1-methyl-ethyl)-isochinolin

Ein Gemisch aus 375 mg 1-(1-Cyano-1-methyl-ethyl)-3-methyl-isochinolin und 321 mg *N*-Bromsuccinimid in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff wird mit einer Spatelspitze 2,2-Azoisobuttersäuredinitril versetzt und etwa sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

Analog Beispiel LVI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Brommethyl-1-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-1*H*-chinolin-2-on

(2) 1-Brommethyl-4-brom-3-methoxy-isochinolin

(3) 2-Brommethyl-[1,5]naphthyridin

5 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 223, 225 [M+H]^+$

(4) 5-Brommethyl-[1,6]naphthyridin

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)

10 (5) 7-Brommethyl-5-phenyl-chinoxalin

R_f -Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 299, 301 [M+H]^+$

(6) 4-Brommethyl-[1,5]naphthyridin

15 R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 7:3)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 223, 225 [M+H]^+$

(7) 1-Brommethyl-3-trifluormethyl-isochinolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 290, 292 [M+H]^+$

20

(8) 1-Brommethyl-3-difluormethyl-isochinolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 272, 274 [M+H]^+$

(9) 1-Brommethyl-4-chlor-3-methoxy-isochinolin

25

Beispiel LVII

1-(1-Cyano-1-methyl-ethyl)-3-methyl-isochinolin

30 Zu 1.60 g 3-Methyl-isochinolin-N-oxid in 30 ml Toluol werden 3.30 g 2,2-Azoisobuttersäuredinitril gegeben. Das Reaktionsgemisch wird sechs Stunden bei 85°C gerührt und anschließend zwei Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 20%iger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Kalium-

carbonatlösung unter Eisbad-Kühlung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan als Laufmittel chromatographiert.

5 Ausbeute: 375 mg (18 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

Beispiel LVIII

10 1-(2-Cyanoimino-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (E/Z-Gemisch)

Zu 244 mg 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 7 ml Methylenchlorid werden 0.48 ml einer 1M Lösung von Titan-tetrachlorid in Methylenchlorid getropft. Anschließend werden 15 88 µl 1,3-Bis(trimethylsilyl)carbodiimid zugegeben und das Gemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird mit 0.5 N Citronensäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit

20 Methylenchlorid/Methanol (98:2 auf 95:5) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 206 mg (97 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 557 [M-H]⁻

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

25 Beispiel LIX

1-[(1H-Benzimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

350 mg 1-[(2-Amino-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin werden in 3 ml Eisessig zwei

30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, der Kolbenrückstand mit 5 ml 1 M Natronlauge versetzt und mit Methylenchlorid gewaschen. Dann wird die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure angesäuert und

mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester/Methanol (6:4:0 auf 5:4:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 250 mg (74 % der Theorie)

- 5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺

Beispiel LX

3,4-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-carbonsäure-ethylester

- 10 Hergestellt durch Behandlung von 1.16 g 3,4-Dimethyl-4a-(pyrrolidin-1-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-[2]pyrindin-1-carbonsäure-ethylester mit 1.08 g 70 %iger 3-Chlorperbenzoesäure in 50 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 850 mg (97 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 220 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel LX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-ethylester

R_f-Wert: 0.35 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 5:1)

- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 234 [M+H]⁺

Beispiel LXI

3,4-Dimethyl-4a-(pyrrolidin-1-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-[2]pyrindin-1-carbonsäure-ethylester

- 25 Hergestellt durch Umsetzung von 2.50 g 5,6-Dimethyl-[1,2,4]triazin-3-carbonsäure-ethylester mit 2.74 g 1-(Cyclopenten-1-yl)-pyrrolidin in 25 ml Chloroform bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 3.00 g (75 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 5:1)

- 30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 291 [M+H]⁺

Analog Beispiel LXI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3,4-Dimethyl-4a-(pyrrolidin-1-yl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-isochinolin-1-carbonsäure-ethylester

R_f-Wert: 0.60 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 5:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 305 [M+H]⁺

Beispiel LXII

2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-carbonsäure-methylester

10 Hergestellt durch Umsetzung von 1.60 g 3,4-Diamino-5-methyl-benzoesäure-methylester mit 0.86 ml Diacetyl in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol unter Rückfluß.
Ausbeute: 1.53 g (80 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 231 [M+H]⁺

15 Analog Beispiel LXII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-Methyl-chinoxalin-6-carbonsäure-methylester

(Umsetzung erfolgt mit Glyoxal in Wasser.)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 203 [M+H]⁺

(2) 5-Brom-7-methyl-chinoxalin

(Umsetzung erfolgt mit Glyoxal in einem Wasser/Ethanol-Gemisch.)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 223, 225 [M+H]⁺

Beispiel LXIII

3,4-Diamino-5-methyl-benzoesäure-methylester

30 Hergestellt durch Reduktion von 3-Nitro-4-amino-5-methyl-benzoesäure-methylester bei einem Wasserstoffpartialdruck von 50 psi in Gegenwart von Raney-Nickel in Methanol bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, tert.-Butylmethylether)

Beispiel LXIV3-Nitro-4-amino-5-methyl-benzoesäure-methylester

- 5 Hergestellt durch Behandlung von 3-Nitro-4-acetylamino-5-methyl-benzoesäure mit Chlorwasserstoffgas in Methanol bei Raumtemperatur und anschließendes Erhitzen unter Rückfluß.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, tert.-Butylmethylether/Essigsäure = 99:1)

10 Beispiel LXV1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

- Zu 290 mg 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(1-phenylsulfanyl-butyl)-8-brom-xanthin in 6 ml Hexafluorisopropanol werden 0.13 ml 35 %ige Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird in 6 ml Toluol aufgenommen und acht Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Toluol im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 95:5) als Laufmittel gereinigt.
- 20

Ausbeute: 104 mg (45 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

- 25 Analog Beispiel LXV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Methyl-7-(3-methyl-1-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺

30

Beispiel LXVI1-Methansulfonyloxymethyl-4-difluormethoxy-naphthalin

Hergestellt durch Umsetzung von (4-Difluormethoxy-naphthalin-1-yl)-methanol mit Methansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von Triethylamin.

Analog Beispiel LXVI werden folgende Verbindungen erhalten:

5

(1) (E)-1-Methansulfonyloxy-3-(2-nitro-phenyl)-2-propen

(2) (E)-1-Methansulfonyloxy-3-pentafluorphenyl-2-propen

10

(3) (E)-1-Methansulfonyloxy-3-(2-trifluormethyl-phenyl)-2-propen

(4) (E)-1-Methansulfonyloxy-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-propen

(5) (E)-1-Methansulfonyloxy-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-propen

15

Beispiel LXVII

7-Methyl-5-phenyl-chinoxalin

Ein Gemisch aus 400 mg 5-Brom-7-methyl-chinoxalin, 244 mg Phenylboronsäure und 100 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 12 ml Dioxan, 4 ml Methanol
20 und 3.6 ml 1 M wässriger Natriumcarbonatlösung wird unter einer Argonatmosphäre drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigesterphase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester
25 (85:15 auf 70:30) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 390 mg (66% der Theorie)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 221 [M+H]⁺

30

Beispiel LXVIII

1-Methyl-3-trifluormethyl-isochinolin

Hergestellt durch Behandlung von 905 mg 1-Chlormethyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin mit 420 mg Kalium-tert.-butylat in 10 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 755 mg (98% der Theorie)

- 5 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 212$ [M+H]⁺

Analog Beispiel LXVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Methyl-3-difluormethyl-isochinolin

- 10 (Hergestellt aus 1-Methyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 194$ [M+H]⁺

Beispiel LXIX

4-Chlor-3-methoxy-1-methyl-isochinolin

- 15 Hergestellt durch Behandlung von 3-Methoxy-1-methyl-isochinolin mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 208, 210$ [M+H]⁺

- 20 Beispiel LXX

3-Cyclopropyl-8-brom-xanthin

Hergestellt durch Umsetzung von 3-Cyclopropyl-xanthin mit Brom in Gegenwart Kaliumcarbonat in Acetonitril bei 60°C.

R_f-Wert: 0.65 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

- 25 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 271, 273$ [M+H]⁺

Beispiel LXXI

1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl-carbonsäure-ethylester

- 30 Analog dem von Gonsalves et al. beschriebenen Verfahren (*Tetrahedron* **1992**, 48, 6821) wird eine Lösung aus 3.90 g 5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[1,2,4]triazin-3-carbonsäure-ethylester (Sagi et al., *Heterocycles* **1989**, 29, 2253) in 20 ml Dioxan zum

Rückfluß erhitzt. Dann werden mit Hilfe von zwei Tropftrichtern simultan 8.22 g Anthranilsäure und 7.02 g Isoamylnitrit, jeweils in 20 ml Dioxan gelöst, innerhalb von 25 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte tiefbraune Reaktionslösung mit 150 ml Diethylether verdünnt, mit 100 ml 2 N Natronlauge und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der braune, ölige Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether (20:80 auf 50:50) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Produkt ist noch etwas verunreinigt, wird aber ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

5 Ausbeute: 380 mg (8 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 256 [M+H]^+$

15 Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

1,3-Dimethyl-7-(2,6-dicyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Zu einem Gemisch aus 298 mg 1,3-Dimethyl-7-(2,6-dicyano-benzyl)-8-brom-xanthin und 420 mg Kaliumcarbonat in 9 ml N,N-Dimethylformamid werden 129 mg 3-Aminopiperidin-dihydrochlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (95:5:1 auf 80:20:1) als Laufmittel gereinigt.

25 Ausbeute: 43 mg (14 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 419 [M+H]^+$

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-Cyano-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺

5

Beispiel 2

1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 Eine Lösung aus 209 mg 1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 4 ml Methylenchlorid wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol (1:0 auf 4:1) als Laufmittel chromatographiert.

15 Ausbeute: 153 mg (87 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺

20 Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

25

(2) 1-(2-{3-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.58 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543 [M+H]⁺

(3) 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

5 (4) 1-(2-Phenoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

10 (5) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 435 [M-H]⁻

15

(6) 1-(2-{3-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺

20 (7) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

25 (8) 1-(2-{2-[(Dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

(9) 1-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438 [M+H]⁺

(10) 1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 452 [M+H]⁺

5

(11) 1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

10

(12) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

15

(13) 1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

20

(14) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 420 [M+H]⁺

25

(15) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺

30

(16) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

(17) 1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 456 [M+H]⁺

(18) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

10 Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466 [M+H]⁺

(19) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-cyanomethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

(20) 1-[(Chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

25

(21) 1-[(2-Oxo-2*H*-chromen-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

30

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

(22) 1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (1:1 Gemisch mit 1-[(1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin)

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

5 R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 475$ [M+H]⁺

(23) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 178-181°C

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺

(24) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.06 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 491$ [M+H]⁺

(25) 1-[(Chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

25 R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 475$ [M+H]⁺

(26) 1-[(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 504 [M+H]⁺

- 5 (27) 1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

- (28) 1-[(3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 15 R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

- 20 (29) 1-[(4-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

25

- (30) 1-[(5-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 30 R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

(31) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid aus)

5 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 505 [M+H]^+$

(32) 1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 497 [M+H]^+$

(33) 1-[2-(3-Methansulfinyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 513 [M+H]^+$

20

(34) 1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f -Wert: 0.66 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 529 [M+H]^+$

(35) 1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid aus)

30

R_f -Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺

(36) 1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

- 5 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid aus)

R_F-Wert: 0.47 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 509 [M+H]⁺

10

(37) 1-{2-[3-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

- 15 R_F-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

(38) 1-{2-[3-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_F-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

(39) 1-{2-[3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

30

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_F-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 564 [M+H]⁺

(40) 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

- 5 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺

10

(41) 1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

- 15 R_f-Wert: 0.41 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺

(42) 1-{2-[2-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

(43) 1-{2-[2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

30

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 564 [M+H]⁺

(44) 1-[2-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

- 5 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.44 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 511 [M+H]⁺

10

(45) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

- 15 R_f-Wert: 0.68 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

(46) 1-((E)-3-Phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 449 [M+H]⁺

25

(47) 1-[(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

(48) 1-[(1*H*-Indol-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 462 [M+H]⁺

(49) 1-[(Biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

10 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 499 [M+H]⁺

(50) 1-[(1-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

20

(51) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

25 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(52) 1-[(Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

(53) 1-(2-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

10 (54) 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 431 [M+H]⁺

(55) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

20 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(56) 1-[(2-Methyl-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 471 [M+H]⁺

30

(57) 1-({5-[(Methoxycarbonyl)methylamino]-isochinolin-1-yl}methyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

5

(58) 1-(2-Dimethylamino-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

10 R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

(59) 1-[2-(Piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

20 (60) 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(61) 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

30 R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 504 [M+H]⁺

(62) 1-[(2-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

5 R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺

(63) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

15

(64) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

20 R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺

(65) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 155-158°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

(66) 1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 511 [M+H]⁺

- 5 (67) 1-[(5-Nitro-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

(68) 1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 15 R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 444 [M+H]⁺

- 20 (69) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

25

(70) 1-[(2-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 30 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

(71) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

(72) 1-[(Chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

(73) 1-[(4-Dimethylamino-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

(74) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das

Produkt enthält noch ca. 20 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

(75) 1-[(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺

- 5 (76) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 509 [M+H]⁺

- 10 (77) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

(78) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 20 R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

- 25 (79) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺

- 30 (80) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(*(R)*-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(81) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

5 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 459$ [M+H]⁺

(82) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das

10 Produkt enthält noch ca. 20 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 461$ [M+H]⁺

15 (83) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 15 % Z-Isomer)

20 R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 461$ [M+H]⁺

(84) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 17 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 474$ [M+H]⁺

30

(85) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 17 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(86) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺

10

(87) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 478 [M+H]⁺

15 (88) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺

20 (89) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550 [M+H]⁺

(90) 1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺

(91) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

30

(92) 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

(93) 1-[2-(2-Cyanomethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 505 [M+H]⁺

10 (94) 1-(2-{2-[(Isopropylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550 [M+H]⁺

15 (95) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 532 [M+H]⁺

20

(96) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Produkt enthält ca. 10 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

25

(97) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Produkt enthält ca. 25 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺

(98) 1-(2-{2-[(Isopropoxy carbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺

5 (99) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

10 (100) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Produkt enthält ca. 10 % *Z*-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

15 (101) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Produkt enthält ca. 8 % *Z*-Isomer)

R_F-Wert: 0.51 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

20

(102) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺

25 (103) 1-[2-(2-[[[Ethoxycarbonylamino]carbonyl]amino]-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 581 [M+H]⁺

30 (104) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_F-Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 452 [M+H]⁺

(105) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 R_f-Wert: 0.48 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

(106) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

15 (107) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

(108) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 (Produkt enthält ca. 22 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺

(109) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺

(110) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

(111) 1-(2-{2-[2-Oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 562 [M+H]⁺

(112) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

(113) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺

15

(114) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Produkt enthält ca. 30 % Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

20

(115) 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 380 [M+H]⁺

(116) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺

30 (117) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Produkt enthält ca. 23 % Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺

- 5 (118) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺

10

- (119) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

- (120) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺

20

- (121) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺

- (122) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-brom-allyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(123) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

(124) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺

(125) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chlor-allyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(126) 1-{2-[2-(1-Methoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

(127) 1-{2-[2-(1-Aminocarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

25

(128) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺

30 (129) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 155-156.5°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

(130) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

(131) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

(132) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

(133) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(134) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 167.5-172°C

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(135) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-((R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

10 R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺

(136) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-((S)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺

(137) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺

25

(138) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺

(139) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =

5 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

(140) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

(141) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*S*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

20 (142) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 198-202°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

25

(143) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =

30 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

(144) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

5 (145) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

10

(146) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

15 (147) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

20 (148) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

(149) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

30 (150) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

(151) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺

5 (152) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

10 (153) 1-(2-{2-[2-(Morpholin-4-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺

(154) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

20 (155) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺

(156) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺

30 (157) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

(158) 1-[2-(2-Nitro-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526 [M+H]⁺

(159) 1-(2-{2-[(Phenylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556 [M+H]⁺

(160) 1-[(2-Acetyl-benzofuran-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Entsteht als Hauptprodukt bei der Behandlung von 1-{2-[2-(2-Oxo-propoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

(161) 1-{2-[2-(1-Ethoxycarbonyl-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

(162) 1-[2-(2-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496 [M+H]⁺

(163) 1-[(4-Dimethylamino-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

(164) 1-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

10

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

(165) 1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methylamino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 R_f-Wert: 0.51 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

(166) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺

(167) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺

30

(168) 1-[(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

5

(169) 1-[(Chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

10

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(170) 1-[2-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺

20

(171) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

25

(172) 1-[(2-Cyano-benzofuran-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

30

(173) 1-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(174) 1-[(3-Methyl-chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Schmelzpunkt: 188.5-191°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

(175) 1-[(3-Phenyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

(176) 1-(2-{2-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 527 [M+H]⁺

(177) 1-[(Benzofuran-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Entsteht bei der Behandlung 1-[[2-(tert.-Butylcarbonyl)-benzofuran-3-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

(178) 1-[(3,4-Dimethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

(179) 1-[(Benzofuran-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 447$ [M+H]⁺

5 (180) 1-[[4-(Morpholin-4-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 544$ [M+H]⁺

(181) 1-[[4-(Piperidin-1-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

15 R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺

20 (182) 1-[[4-(Piperazin-1-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 543$ [M+H]⁺

25

(183) 1-[[4-(Pyrrolidin-1-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

30 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 528$ [M+H]⁺

(184) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 505 [M+H]⁺

(185) 1-[(4-Cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482 [M+H]⁺

(186) 1-[(Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

(187) 1-[(8-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(188) 1-[(4-Amino-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(189) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺

(190) 1-[(8-Methoxy-chinolin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x 2 Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(191) 1-[(5-Methoxy-chinolin-8-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 1:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(192) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

20 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

(193) 1-[(7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

30

(194) 1-[(2-Cyclopropyl-chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 527 [M+H]⁺

5

(195) 1-(2-Oxo-4-phenyl-butyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺

10 (196) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methylamino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-
((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺

15

(197) 1-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-
butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
90:10:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

(198) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-
amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

(199) 1-[2-(2,2-Difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-
((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

30 R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
96:4:0.5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515 [M+H]⁺

(200) 1-[(3-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(201) 1-[2-(2,2-Difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515 [M+H]⁺

(202) 1-[(5-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(203) 1-[(6-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 176.5-178°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(204) 1-[(3-Benzyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 201-204°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

(205) 1-[(4-Isopropyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺

(206) 1-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

(207) 1-[(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

(208) 1-[(Chinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

(209) 1-[(3-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺

- 5 (210) 1-[(1*H*-Indol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

10

- (211) 1-[2-(Naphthalin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

15

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 485 [M+H]⁺

- (212) 1-[(5-Methoxy-isochinolin-8-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

- 20 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

- (213) 1-[[1-(1-Cyano-1-methyl-ethyl)-isochinolin-3-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 25 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.25 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 525 [M+H]⁺

- 30 (214) 1-(2-Cyanoimino-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure (E/Z-Gemisch)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(215) 1-[(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 447 [M+H]^+$

5

(216) 1-[(1-Methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$

10 (217) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 535 [M+H]^+$

15 (218) 1-[(2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 487 [M+H]^+$

(219) 1-[(2-Methyl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

25

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$

(220) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 535 [M+H]^+$

(221) 1-[2-(Chinolin-8-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

(222) 1-[(3,4-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.25 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

(223) 1-[(3,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.50 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺

(224) 1-[2-(1*H*-Indol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(225) 1-[(1*H*-Benzoimidazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

(226) 1-[(Pirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

- 5 (227) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(228) 1-[(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 15

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(229) 1-[(2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 20 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺

- 25 (230) 1-[(8-Methyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

(231) 1-[(4-Methyl-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

(232) 1-[(4-Brom-3-methoxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 566, 568 [M+H]⁺

15 (233) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺

20

(234) 1-[(4-Difluormethoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺

(235) 1-[2-(1*H*-Indol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(236) 1-[(E)-3-(2-Nitro-phenyl)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 478 [M+H]⁺

5 (237) 1-((E)-3-Pentafluorphenyl-2-propen-1-yl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺

10 (238) 1-[(4-Nitro-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

15 (239) 1-[[1-(2-Cyano-ethyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

(240) 1-({1-[(Methylaminocarbonyl)methyl]-1H-benzoimidazol-2-yl}methyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺

25

(241) 1-[(1-Benzyl-1H-benzoimidazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.47 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

(242) 1-[(Benzooxazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺

(243) 1-[(5-Nitro-benzooxazol-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

10 Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺

(244) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-1-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(245) 1-[(Chinolin-7-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

25

(246) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(247) 1-[(8-Methyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 473 [M+H]^+$

(248) 1-[(2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 501 [M+H]^+$

(249) 1-([(1,6]Naphthyridin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 459 [M+H]^+$

(250) 1-([(1,8]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 459 [M+H]^+$

(251) 1-[(4-Fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

- 5 (252) 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

- 10 (253) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 187-189°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺

15

- (254) 1-[(8-Phenyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

20

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

- (255) 1-[[[1,5]Naphthyridin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 25 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

- 30 (256) 1-((*E*)-3-Pentafluorphenyl-allyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺

(257) 1-[(E)-3-(2-Trifluormethyl-phenyl)-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺

5

(258) 1-[(E)-3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺

10 (259) 1-[(E)-3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-allyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺

(260) 1-[(3-Trifluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

15

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526 [M+H]⁺

(261) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-isopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(262) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-(4-fluorphenyl)-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(263) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

30

(264) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 508 [M+H]^+$

(265) 1-[(4-Chlor-3-methoxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 522, 524 [M+H]^+$

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

10 (266) 1-[(4-Ethoxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit 1 M etherischer Salzsäure)

R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 503 [M+H]^+$

(267) 1-[(4-Isopropoxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

20 R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 517 [M+H]^+$

(268) 1-[(2-Methyl-benzothiazol-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 167°C

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 478 [M+H]^+$

30 (269) 1-[(3-Phenyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

- 5 (270) 1-[(4-Phenyloxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

(271) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 15 R_F-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

(272) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498 [M+H]⁺

25

(273) 1-[(2-Phenyl-chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

- 30 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

(274) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

(275) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

(276) 1-[2-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺

(277) 1-[2-(Biphenyl-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 511 [M+H]⁺

(278) 1-[2-(Biphenyl-3-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 511 [M+H]⁺

- 5 (279) 1-[2-(3-Isopropoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺

(280) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

- 15 R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498 [M+H]⁺

(281) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 20

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

- 25

(282) 1-[(4-Cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 191°C

- 30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

(283) 1-[2-(2-Phenyloxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 527 [M+H]⁺

(284) 1-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

15 (285) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

(286) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

25 R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

30 (287) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 544, 546 [M+H]⁺

(288) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-brom-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588, 590 [M+H]⁺

- 5 (289) 1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512 [M+H]⁺

- 10 (290) 1-[2-(3-Difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺

(291) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-ethinyl-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 20 (292) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(293) 1-[(Phenanthren-9-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(294) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Triethylamin = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545, 547 [M+H]⁺

30

(295) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Triethylamin = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 607, 609 [M+H]⁺

Beispiel 3

- 5 1-[2-(3-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-
(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
-

hergestellt durch Verseifung von 70 mg 1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-
2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin mit
10 0.10 ml 4 M Kalilauge in einem Gemisch aus 1 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Metha-
nol bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 57 mg (84 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/
Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 525 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-[2-(2-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-
8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 20 (Durchführung mit Natronlauge)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 523 [M-H]⁻

Beispiel 4Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5	1 Dragéekern enthält:	
	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

Herstellung:

- 15 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge
- 20 Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

- Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.
- 25

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 5Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
--------------	----------

Milchzucker	80,0 mg
-------------	---------

Maisstärke	34,0 mg
------------	---------

10 Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
------------------------	--------

Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
------------------	---------------

	220,0 mg
--	----------

Herstellungsverfahren:

15 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

20 Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 6Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

15 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

20 Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300 mg
Stempel:	10 mm, flach

Beispiel 7Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5	1 Kapsel enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
10		ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

- 15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.
 Kapselfüllung: ca. 320 mg
 Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8

20

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
25	Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

30 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
10	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
15	Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25

Beispiel 10Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 n Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 11Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz10 Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

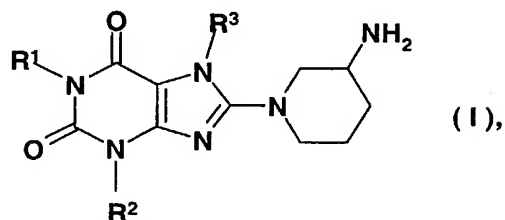
15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10 R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder (Dimethylamino)-naphthyl-Gruppe substituiert ist,

15

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

20 eine Methylgruppe, die durch eine Phenyl-oxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenyl-pyridinyl-, Indolyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methyliso-chinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Chinazolinyl-, Methylchinazolinyl-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazo-

25 linyl- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenylloxyethyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethyl- oder eine 1-(Phenylcarbonyl)-ethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyan-
methylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-,
Methoxycarbonylamino-, (Ethyloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxo-
5 imidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-,
Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-,
Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

10

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-,
Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-
15 , Ethyloxycarbonylmethoxy-, Isopropyloxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-
, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylamino-
carbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy-
oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

20 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxy-
carbonyl)-ethyloxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethyloxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinyl-
methoxy-Gruppe substituiert ist,

25

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen
substituiert ist oder

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasser-
30 stoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe
ersetzt sind,

R² eine Methyl-, Isopropyl- oder Phenylgruppe

und

- 5 R³ eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe

eine 2-Buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

- 10 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine 2-Furanylmethyl-Gruppe bedeuten,

15

sowie die Verbindungen

1-(2-Cyano-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 20 1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-(2-{3-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-Phenoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{3-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-
5 buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-
buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-(2-{2-[(Dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-
methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-
xanthin,

1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-
1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-
yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-cyanomethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-[(2-Oxo-2*H*-chromen-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 1-[(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

1-[(3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(4-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-[(5-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-[2-(3-Methansulfinyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-{2-[3-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 1-{2-[3-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 1-{2-[2-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 1-{2-[2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 1-((E)-3-Phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 1-[(1*H*-Indol-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(Biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 1-(2-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 5 1-({5-[(Methoxycarbonyl)methylamino]-isochinolin-1-yl)methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-Dimethylamino-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-[2-(Piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 15 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,

- 20 1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 30 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Cyanomethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 5 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Isopropylloxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-[2-(2-[(Ethoxycarbonylamino)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 15 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 20 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 25 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

1-[2-(2-Nitro-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 5 1-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-1-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 15 1-[2-(3-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin_und

1-[2-(2-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 20 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

25

R¹ eine 4-Methoxy-1-naphthylmethyl-Gruppe,

eine 2-Chinolinylmethyl-, 4-Chinolinylmethyl- oder eine 6-Chinolinylmethyl-Gruppe,

- 30 eine 1-Isochinolinylmethyl-, 3-Methyl-1-isochinolinylmethyl-, 4-Methyl-1-isochinolinylmethyl- oder eine 3-Isochinolinylmethyl-Gruppe oder

eine 2-Chinazolinylmethyl-, 4-Methyl-2-chinazolinylmethyl- oder eine 4-Chinazolinylmethyl-Gruppe,

R^2 eine Methylgruppe und

5

R^3 eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 eine [2-(Methylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

15

eine [2-(Ethylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder

eine [2-(Isopropylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

R^2 eine Methylgruppe und

20

R^3 eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 eine [2-(Aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

30

[2-(Methylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

eine [2-(Ethylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder

eine [2-(Isopropylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

R² eine Methylgruppe und

5

R³ eine 2-Buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder

10 eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Fluornaphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, (Difluormethoxy)-naphthyl-, Cyanonaphthyl-, Nitronaphthyl- oder (Dimethylamino)-naphthyl-Gruppe substituiert ist,

20

eine Methylgruppe, die durch eine Phenanthrenylgruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl-, 2-[(Trifluormethyl)-phenyl]-ethenyl-, 2-(Nitrophenyl)ethenyl-, 2-(Pentafluorphenyl)ethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

25

eine Methylgruppe, die durch eine Phenyloxadiazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Methylindolyl-, Dimethyl-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindinyl-, Benzimidazolyl-, Methylbenzimidazolyl-, (Cyanoethyl)-benzimidazolyl-, (Methylaminocarbonylmethyl)benzimidazolyl-, Benzylbenzimidazolyl-, Benzofuranyl-, Acetylbenzofuranyl-, Cyano-
30 benzofuranyl-, Benzoxazolyl-, Nitrobenzoxazolyl-, Benzothiophenyl-, Methylbenzothiazolyl-, Chinolinyl-, Methoxychinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-,

(Difluormethyl)-isochinoliny-, (Trifluormethyl)-isochinoliny-, Dimethylisochinoliny-, (1-Cyano-1-methyl-ethyl)isochinoliny-, Phenylisochinoliny-, Methoxyisochinoliny-, Methoxy-chlor-isochinoliny-, Methoxy-brom-isochinoliny-, (Methoxycarbonyl-methylamino)-isochinoliny-, Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoliny-, 1,2,3,4-
 5 Tetrahydrophenanthridiny-, Cinnoliny-, Chinazoliny-, Methylchinazoliny-, Isopropyl-chinazoliny-, Cyclopropylchinazoliny-, Phenylchinazoliny-, Aminochinazoliny-, (Dimethylamino)-chinazoliny-, Pyrrolidin-1-ylchinazoliny-, Piperidin-1-ylchinazoliny-, Piperazin-1-ylchinazoliny-, Morpholin-4-ylchinazoliny-, Ethoxychinazoliny-, Iso-propyloxychinazoliny-, Phenyloxychinazoliny-, Imidazo[1,2-a]pyridiny-, Methyl-
 10 imidazo[1,2-a]pyridiny-, Phenylimidazo[1,2-a]pyridiny-, Benzylimidazo[1,2-a]pyri-diny-, Pyrazolo[1,5-a]pyridiny-, Chinoxaliny-, Methylchinoxaliny-, Dimethyl-chinoxaliny-, Trimethylchinoxaliny-, Phenylchinoxaliny-, Methylphthalaziny-, Naph-thyridiny-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxiny-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,2-Di-hydro-1-methyl-2-oxo-chinoliny-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinoliny-, 3,4-Di-
 15 hydro-4-oxo-phthalaziny-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-phthalaziny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazoliny- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

20

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyan-methylamino-, (Ethylloxycarbonylmethyl)amino-, (Methylaminocarbonyl)methylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Phenylcarbo-nylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethylloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder
 25 eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Phenylgruppe substituiert ist,

30

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethylloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

- 5 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Ethyloxy-, Isopropoxy- oder Phenoxygruppe substituiert ist,

- 10 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylmethoxy-, Carboxymethoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Isopropoxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

- 15 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Ethoxycarbonyl)-1-methyl-ethoxy-, 1-(Methoxycarbonyl)-ethoxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethoxy-Gruppe substituiert ist,

- 20 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxygruppe und eine Nitrogruppe substituiert ist,

- 25 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxygruppe und eine Aminogruppe substituiert ist,

- 30 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-NH-CO-NH-$, $-N(CH_3)-CO-NH-$, $-N(CH_3)-CO-N(CH_3)-$, $-NH-CO-O-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe ersetzt sind,

eine (2-Phenylethyl)carbonylmethylgruppe,

eine Naphthylcarbonylmethyl-, Indolylcarbonylmethyl- oder Chinolinylcarbonylmethylgruppe oder

5

eine 2-Cyanimino-2-phenyl-ethylgruppe,

R^2 eine Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Phenyl- oder Fluorphenylgruppe und

10 R^3 eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe,

eine 1-Buten-1-yl-, 3-Methyl-1-buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

15

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

20 eine 2-Furanylmethyl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

25

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in denen

R^1 und R^2 wie in Anspruch 5 erwähnt definiert sind und

30 R^3 eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 6, in denen

5 R^1 eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Fluornaphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, (Difluormethoxy)-naphthyl-, Cyanonaphthyl- oder Nitronaphthyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-(Pentafluorphenyl)ethenyl-Gruppe substituiert ist,

10

eine Methylgruppe, die durch eine Benzofuranyl-, Methylbenzothiazolyl-, Chinolinyln-, Methoxychinolinyln-, Isochinolinyln-, Methylisochinolinyln-, (Difluormethyl)-isochinolinyln-, (Trifluormethyl)-isochinolinyln-, Dimethylisochinolinyln-, (1-Cyano-1-methyl-ethyl)isochinolinyln-, Phenylisochinolinyln-, Methoxyisochinolinyln-, 1,2,3,4-Tetrahydrophenanthridinyln-, Chinazolinyln-, Methylchinazolinyln-, Isopropylchinazolinyln-, Cyclopropylchinazolinyln-, Phenylchinazolinyln-, Aminochinazolinyln-, (Dimethylamino)-chinazolinyln-, Pyrrolidin-1-ylchinazolinyln-, Piperidin-1-ylchinazolinyln-, Piperazin-1-ylchinazolinyln-, Morpholin-4-ylchinazolinyln-, Ethoxychinazolinyln-, Isopropoxychinazolinyln-, Chinoxalinyln-, Methylchinoxalinyln-, Dimethylchinoxalinyln-, Trimethylchinoxalinyln-, Phenylchinoxalinyln-, [1,5]Naphthyridinyln-, [1,6]Naphthyridinyln-, [1,8]Naphthyridinyln- oder eine 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyln-Gruppe substituiert ist,

20

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

25 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Phenylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Ethyloxy-, Isopropoxy- oder Phenyloxygruppe substituiert ist,

30

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-N(CH_3)-CO-N(CH_3)-$ oder eine $-N(CH_3)-CO-O-$ Gruppe ersetzt sind,

- 5 eine Naphthylcarbonylmethyl-, Indolylcarbonylmethyl- oder Chinolinylcarbonylmethylgruppe oder

eine 2-Cyanimino-2-phenyl-ethylgruppe,

- 10 R^2 eine Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Phenyl- oder 4-Fluorphenylgruppe und

R^3 eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in denen R^1 und R^2 wie in Anspruch 7 erwähnt definiert sind und R^3 eine 1-Buten-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemisch und deren Salze.

20

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in denen R^1 und R^2 wie in Anspruch 7 erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Buten-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 25 10. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in denen R^1 und R^2 wie in Anspruch 7 erwähnt definiert sind und R^3 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 30 11. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Fluornaphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, (Difluormethoxy)-naphthyl-, Cyanonaphthyl- oder Nitronaphthyl-Gruppe substituiert ist,

- 5 eine Methylgruppe, die durch eine 2-(Pentafluorphenyl)ethenyl-Gruppe substituiert ist, oder

- eine Methylgruppe, die durch eine Benzofuranyl-, Methylbenzothiazolyl-, Chinolinyln-, Methoxychinolinyln-, Isochinolinyln-, Methylisochinolinyln-, (Difluormethyl)-isochinolinyln-,
10 (Trifluormethyl)-isochinolinyln-, Dimethylisochinolinyln-, (1-Cyano-1-methyl-ethyl)isochinolinyln-, Phenylisochinolinyln-, Methoxyisochinolinyln-, 1,2,3,4-Tetrahydrophenanthridinyln-, Chinazolinyln-, Methylchinazolinyln-, Isopropylchinazolinyln-, Cyclopropylchinazolinyln-, Phenylchinazolinyln-, Aminochinazolinyln-, (Dimethylamino)-chinazolinyln-, Pyrrolidin-1-ylchinazolinyln-, Piperidin-1-ylchinazolinyln-, Piperazin-1-ylchinazolinyln-,
15 Morpholin-4-ylchinazolinyln-, Ethoxychinazolinyln-, Isopropoxychinazolinyln-, Chinoxalinyln-, Methylchinoxalinyln-, Dimethylchinoxalinyln-, Trimethylchinoxalinyln-, Phenylchinoxalinyln-, [1,5]Naphthyridinyln-, [1,6]Naphthyridinyln-, [1,8]Naphthyridinyln- oder eine 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyln-Gruppe substituiert ist,

- 20 R² eine Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe und

R³ eine 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Ethynylbenzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten,

- 25 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 11, in denen

- 30 R¹ eine (3-Methyl-isochinolin-1-yl)methylgruppe,

R² eine Methylgruppe und

R³ eine 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Ethynylbenzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten,

5 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 11, in denen R¹ und R²
wie in Anspruch 11 erwähnt definiert sind und R³ eine 2-Chlorbenzyl-Gruppe be-
10 deutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 11, in denen
R¹ und R² wie in Anspruch 11 erwähnt definiert sind und R³ eine 2-Brombenzyl-
15 Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 11, in denen
R¹ und R² wie in Anspruch 11 erwähnt definiert sind und R³ eine 2-Ethynylbenzyl-
20 Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 11, in denen
R¹ und R² wie in Anspruch 11 erwähnt definiert sind und R³ eine 2-Cyanbenzyl-
25 Gruppe bedeutet, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

17. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 5
30 und 11:

(1) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (2) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(3) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

(4) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 (5) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 (7) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(8) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

(9) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 (10) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(11) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (12) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(13) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-((*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 (14) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(15) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

(16) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 (17) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(18) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((*E*)-2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 (19) 1-[(4-Cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(20) 1-[(4-Phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

(21) 1-[(8-Methyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(22) 1-[(4-Fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,

5 (23) 1-((*E*)-3-Pentafluorphenyl-allyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,

(24) 1-[(3-Trifluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

(25) 1-[(3-Difluormethyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(26) 1-[2-(Biphenyl-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15

(27) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 (28) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(29) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und

25

(30) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-brom-benzyl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren
30 Salze.

18. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 17 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

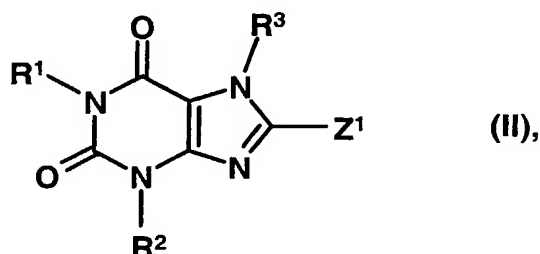
19. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 17 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

20. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

21. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 18 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

22. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



25

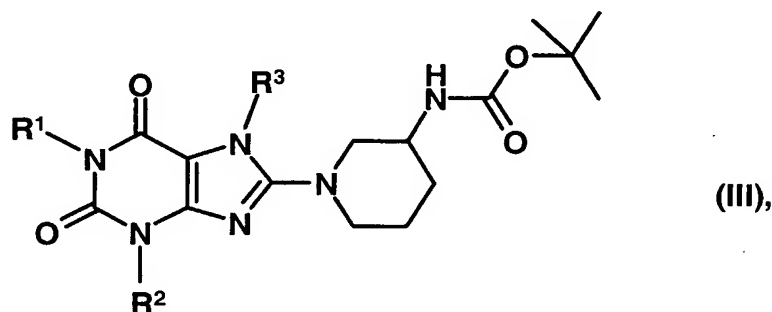
in der

R¹ bis R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 16 erwähnt definiert sind und

Z¹ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt, mit 3-Aminopiperidin, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen umgesetzt wird, oder

5

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

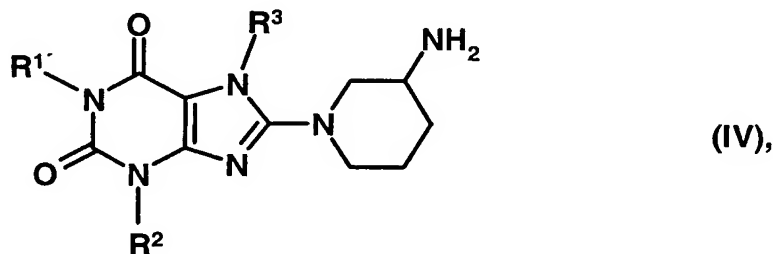


10 in der R¹, R² und R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 16 erwähnt definiert sind, geschützt wird, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R¹ gemäß der in Anspruch 1 erwähnten Definition eine Carboxygruppe enthält:

15

eine Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der R² und R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 16 erwähnt definiert sind und R^{1'} eine durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe geschützte Carboxygruppe enthält, geschützt wird und/oder

anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

5 die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

10

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 March 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/019935 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/4045**,
A61P 29/00, C07D 209/16, 209/30, 409/12, 417/12,
413/12, 401/12, 409/14, 403/12

(21) International Application Number:
PCT/US2003/025062

(22) International Filing Date: 12 August 2003 (12.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/407,438 29 August 2002 (29.08.2002) US

(71) Applicant: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA-
CEUTICALS, INC.** [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(72) Inventor: **MARSHALL, Daniel, Richard**; Boehringer
Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road,
P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(74) Agents: **RAYMOND, Robert, P.** et al.; Boehringer In-
gelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

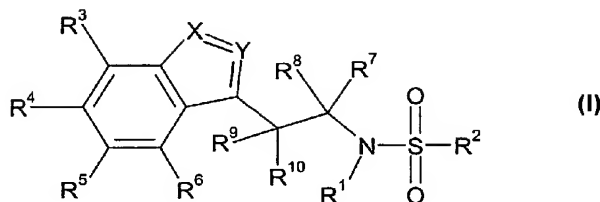
(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: -3 (SULFONAMIDOETHYL) -INDOLE DERIVATIVES FOR USE AS GLUCOCORTICOID MIMETICS IN THE
TREATMENT OF INFLAMMATORY, ALLERGIC AND PROLIFERATIVE DISEASES



(57) Abstract: Compounds of Formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, and Y are as defined herein, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods of modulating the glucocorticoid receptor function and methods of treating disease-states or conditions mediated by the glucocorticoid receptor function or characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes in a patient using these compounds.

**3-(SULFONAMIDOETHYL)-INDOLE DERIVATIVES
FOR USE AS GLUCOCORTICOID MIMETICS IN THE
TREATMENT OF INFLAMMATORY, ALLERGIC AND
PROLIFERATIVE DISEASES**

Field of the Invention

5 The present invention relates to glucocorticoid mimetics or ligands, methods of making such compounds, their use in pharmaceutical compositions, and their use in modulating the glucocorticoid receptor function, treating disease-states or conditions mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment, and other uses.

10 **Background of the Invention**

Glucocorticoids, a class of corticosteroids, are endogenous hormones with profound effects on the immune system and multiple organ systems. They suppress a variety of immune and inflammatory functions by inhibition of inflammatory cytokines such as IL-1, IL-2, IL-6, and TNF, inhibition of arachidonic acid metabolites including prostaglandins and leukotrienes, 15 depletion of T-lymphocytes, and reduction of the expression of adhesion molecules on endothelial cells (P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, 94, pp. 557-572; P.J. Barnes *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, pp. 436-441). In addition to these effects, glucocorticoids stimulate glucose production in the liver and catabolism of proteins, play a role in electrolyte and water balance, reduce calcium absorption, and inhibit osteoblast function.

20

The anti-inflammatory and immune suppressive activities of endogenous glucocorticoids have stimulated the development of synthetic glucocorticoid derivatives including dexamethasone, prednisone, and prednisolone (L. Parente, Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp. 35-54). These have found wide use in the treatment of 25 inflammatory, immune, and allergic disorders including rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, and ankylosing spondylitis, dermatological diseases including psoriasis and pemphigus, allergic disorders including allergic rhinitis, atopic dermatitis, and contact dermatitis, pulmonary conditions including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other immune and inflammatory diseases including Crohn disease, 30 ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, autoimmune chronic active hepatitis, osteoarthritis, tendonitis, and bursitis (J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp. 161-174). They have also been used to help prevent rejection in organ transplantation.

Unfortunately, in addition to the desired therapeutic effects of glucocorticoids, their use is associated with a number of adverse side effects, some of which can be severe and life-threatening. These include alterations in fluid and electrolyte balance, edema, weight gain,
5 hypertension, muscle weakness, development or aggravation of diabetes mellitus, and osteoporosis. Therefore, a compound that exhibited a reduced side effect profile while maintaining the potent anti-inflammatory effects would be particularly desirable, especially when treating a chronic disease.

10 The effects of glucocorticoids are mediated at the cellular level by the glucocorticoid receptor (R.H. Oakley and J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp. 55-80). The glucocorticoid receptor is a member of a class of structurally related intracellular receptors that when coupled with a ligand can function as a transcription factor that affects gene expression (R.M. Evans, *Science*, 1988, 240, pp. 889-895). Other
15 members of the family of steroid receptors include the mineralocorticoid, progesterone, estrogen, and androgen receptors. In addition to the effects mentioned above for glucocorticoids, hormones that act on this receptor family have a profound influence on body homeostasis, mineral metabolism, the stress response, and development of sexual characteristics. Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser,
20 2001, is hereby incorporated by reference in its entirety to better describe the state of the art.

A molecular mechanism which accounts for the beneficial anti-inflammatory effects and the undesired side effects has been proposed (e.g., S. Heck *et al.*, *EMBO J*, 1994, 17, pp. 4087-4095; H.M. Reichardt *et al.*, *Cell*, 1998, 93, pp. 531-541; F. Tronche *et al.*, *Curr. Opin. in*
25 *Genetics and Dev.*, 1998, 8, pp. 532-538). Many of the metabolic and cardiovascular side effects are thought to be the result of a process called transactivation. In transactivation, the translocation of the ligand-bound glucocorticoid receptor to the nucleus is followed by binding to glucocorticoid response elements (GREs) in the promoter region of side effect-associated genes, for example, phosphoenolpyruvate carboxy kinase (PEPCK) in the case of increased
30 glucose production. The result is an increased transcription rate of these genes which is believed to result, ultimately, in the observed side effects. The anti-inflammatory effects are thought to be due to a process called transrepression. In general, transrepression is a process

independent of DNA binding that results from inhibition of NF- κ B and AP-1-mediated pathways, leading to down regulation of many inflammatory and immune mediators. Additionally, it is believed that a number of the observed side effects may be due to the cross-reactivity of the currently available glucocorticoids with other steroid receptors, particularly the mineralocorticoid and progesterone receptors.

Thus, it may be possible to discover ligands for the glucocorticoid receptor that are highly selective and, upon binding, can dissociate the transactivation and transrepression pathways, providing therapeutic agents with a reduced side effect profile. Assay systems to determine effects on transactivation and transrepression have been described (e.g., C.M. Bamberger and H.M. Schulte, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30 (suppl. 3), pp. 6-9). Selectivity for the glucocorticoid receptor may be determined by comparing the binding affinity for this receptor with that of other steroid family receptors including those mentioned above.

Glucocorticoids also stimulate the production of glucose in the liver by a process called gluconeogenesis and it is believed that this process is mediated by transactivation events. Increased glucose production can exacerbate type II diabetes, therefore a compound that selectively inhibited glucocorticoid mediated glucose production may have therapeutic utility in this indication (J.E. Freidman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, pp. 31475-31481).

Novel ligands for the glucocorticoid receptor have been described in the scientific and patent literature. For example, PCT International Publication No. WO 99/33786 discloses triphenylpropanamide compounds with potential use in treating inflammatory diseases. PCT International Publication No. WO 00/66522 describes non-steroidal compounds as selective modulators of the glucocorticoid receptor potentially useful in treating metabolic and inflammatory diseases. PCT International Publication No. WO 99/41256 describes tetracyclic modulators of the glucocorticoid receptor potentially useful in treating immune, autoimmune, and inflammatory diseases. U.S. Patent No. 5,688,810 describes various non-steroidal compounds as modulators of glucocorticoid and other steroid receptors. PCT International Publication No. WO 99/63976 describes a non-steroidal, liver-selective glucocorticoid antagonist potentially useful in the treatment of diabetes. PCT International Publication No. WO 00/32584 discloses non-steroidal compounds having anti-inflammatory activity with

dissociation between anti-inflammatory and metabolic effects. PCT International Publication No. WO 98/54159 describes non-steroidal cyclically substituted acylanilides with mixed gestagen and androgen activity. U.S. Patent No. 4,880,839 describes acylanilides having progestational activity and EP 253503 discloses acylanilides with antiandrogenic properties.

5 PCT International Publication No. WO 97/27852 describes amides that are inhibitors of farnesyl-protein transferase.

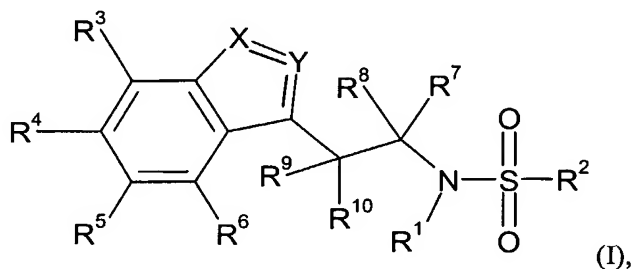
A compound that is found to interact with the glucocorticoid receptor in a binding assay could be an agonist or an antagonist. The agonist properties of the compound could be evaluated in

10 the transactivation or transrepression assays described above. Given the efficacy demonstrated by available glucocorticoid drugs in inflammatory and immune diseases and their adverse side effects, there remains a need for novel glucocorticoid receptor agonists with selectivity over other members of the steroid receptor family and a dissociation of the transactivation and transrepression activities. Alternatively, the compound may be found to have antagonist

15 activity. As mentioned above, glucocorticoids stimulate glucose production in the liver. Increased glucose production induced by glucocorticoid excess can exacerbate existing diabetes, or trigger latent diabetes. Thus a ligand for the glucocorticoid receptor that is found to be an antagonist may be useful, *inter alia*, for treating or preventing diabetes.

20 Summary of the Invention

The instant invention is directed to compounds of Formula (I)



wherein:

R¹ is hydrogen or is C₁-C₅ alkyl, each optionally independently substituted with one to three

25 substituent groups selected from C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, hydroxy, halogen, or oxo;

R² is C₁-C₅ alkyl, carbocycle, aryl, or heteroaryl group, each optionally substituted with one to five substituent groups,

5 wherein each substituent group of R² is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl or aryl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₅ alkyl; or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

15 wherein each substituent group of R² is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl,

20 R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are each independently hydrogen or C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₅

alkyl; or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

5 wherein R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl;

R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen or C₁-C₅ alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

10

wherein each substituent group of R⁷ and R⁸ is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₅ alkyl; or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

20

wherein each substituent group of R⁷ and R⁸ is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

25

R⁹ and R¹⁰ are each hydrogen or C₁-C₅ alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

30

wherein each substituent group of R⁹ and R¹⁰ is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy,

C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₃ alkyl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₃ alkyl; or C₁-C₃ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein each substituent group of R⁹ and R¹⁰ is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

X is a CH₂ group optionally substituted with one or two substituent groups or an NH group optionally substituted with one substituent group if no optional bond to X is present, or

is a CH group optionally substituted with one substituent group or an N if an optional bond to X is present; and

Y is a CH₂ group optionally substituted with one or two substituent groups or an NH group optionally substituted with one substituent group if no optional bond to Y is present,

is a CH group optionally substituted with one substituent group or an N if an optional bond to Y is present,

wherein each substituent group of X and Y is independently C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

wherein each dashed line represents an optional bond, provided that zero or one of the optional bonds is present in the compound of Formula (I),

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

One aspect of the invention includes compounds of Formula (I), wherein:

5

R^1 is hydrogen or is C_1 - C_5 alkyl, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, hydroxy, halogen, or oxo;

10 R^2 is C_1 - C_5 alkyl, phenyl, naphthyl, or heteroaryl group, each optionally substituted with one to five substituent groups,

wherein each substituent group of R^2 is independently C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, naphthyl, heteroaryl, C_1 - C_5 alkoxy, C_2 - C_5 alkenyloxy, C_2 - C_5 alkynyloxy, aryloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C_1 - C_5 alkyl or aryl, or C_1 - C_5 alkylthio;

wherein each substituent group of R^2 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, C_1 - C_5 alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C_1 - C_5 alkyl,

R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 are each independently hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_5 alkoxy, C_2 - C_5 alkenyloxy, C_2 - C_5 alkynyloxy, aryloxy, acyl, C_1 - C_5 alkoxycarbonyl, C_1 - C_5 alkanoyloxy, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, or C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

30 R^7 and R^8 are each independently hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R⁷ and R⁸ is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, aryl, halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

5

wherein each substituent group of R⁷ and R⁸ is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

10 R⁹ and R¹⁰ are each hydrogen or C₁-C₅ alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R⁹ and R¹⁰ is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, aryl, halogen, trifluoromethyl, 15 trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein each substituent group of R⁹ and R¹⁰ is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, 20 halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

Another aspect of the invention includes compounds of Formula (I), wherein:

25

R¹ is hydrogen;

R² is a phenyl or heteroaryl group, each optionally substituted with one to three substituent groups,

30

wherein each substituent group of R² is independently C₁-C₅ alkyl or halogen,

wherein each substituent group of R^2 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 are each independently hydrogen or halogen;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R^7 and R^8 is independently C_1 - C_5 alkyl,

wherein each substituent group of R^7 and R^8 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_3 alkyl; and

R^9 and R^{10} are each hydrogen,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

Other aspects of the invention includes compounds of Formula (I), wherein least one, two, or three of R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , or R^{10} is C_1 - C_5 alkyl, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

Still another aspect of the invention includes compounds of Formula (I), wherein each substituent group of R^2 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from methyl, methoxy, chloro, bromo, or dimethylamino, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

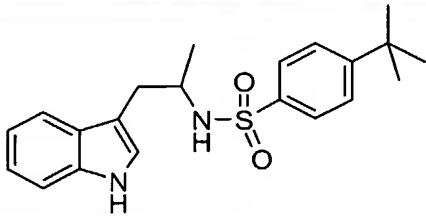
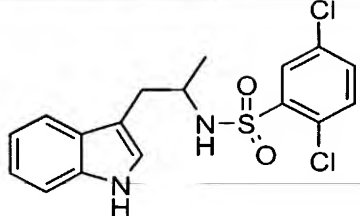
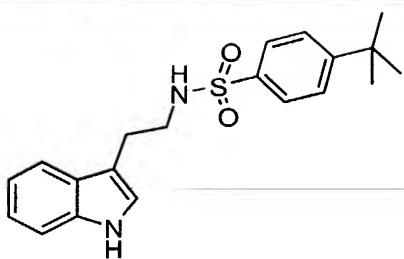
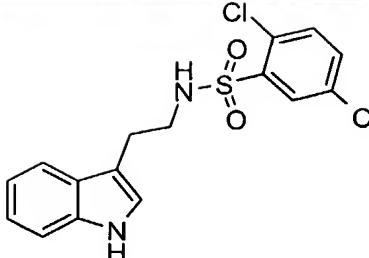
Yet another aspect of the invention includes compounds of Formula (I), wherein is a C_1 - C_5 alkyl, phenyl, naphthyl, 2-thiophene, or 3-thiophene group, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

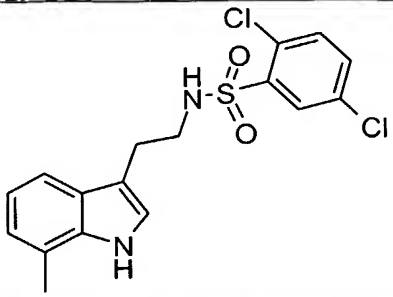
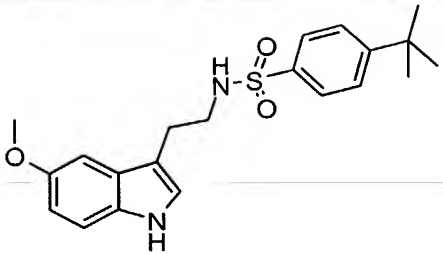
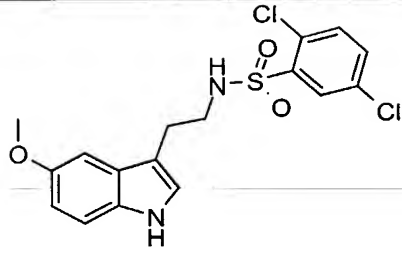
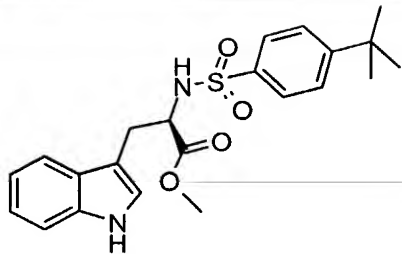
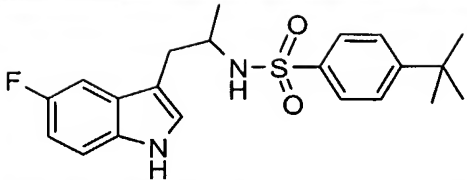
An important aspect of the invention includes compounds of Formula (I), wherein X is an NH group and Y is a CH group, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

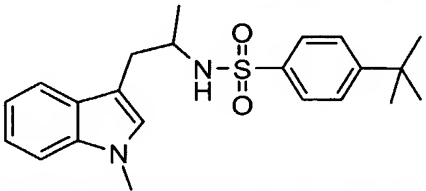
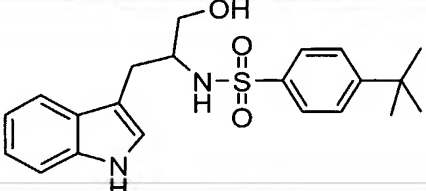
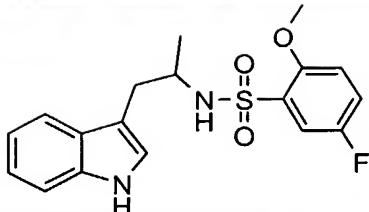
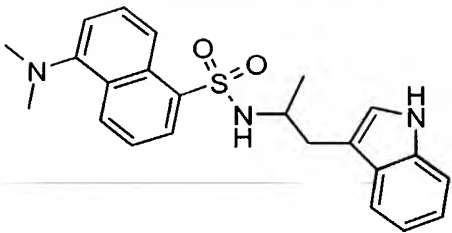
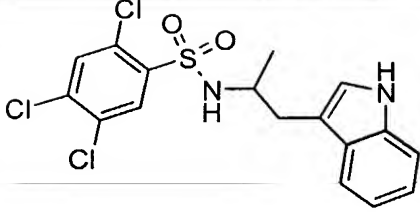
Other aspects of the invention includes compounds of Formula (I), wherein X and Y are unsubstituted, or X and Y are both CH or CH₂ groups, or X and Y are both N or NH groups, or one of X and Y is a CH or CH₂ group and the other of X and Y is an N or NH group, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

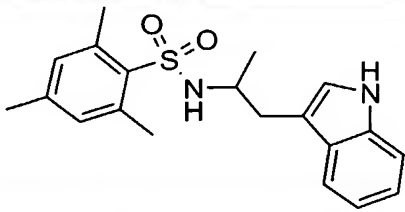
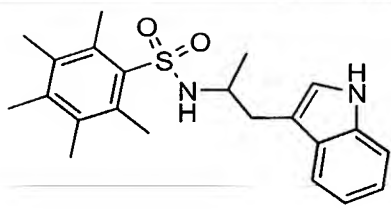
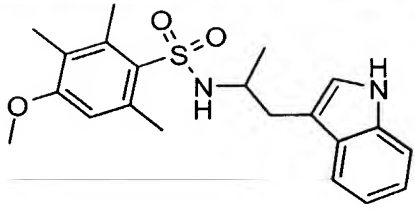
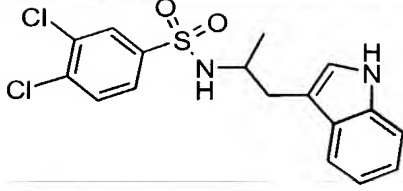
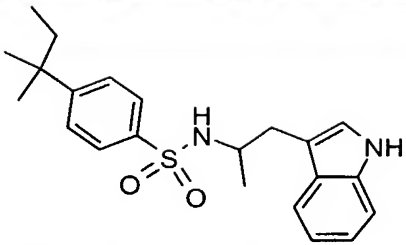
5

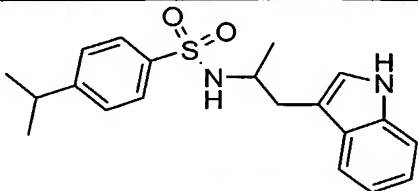
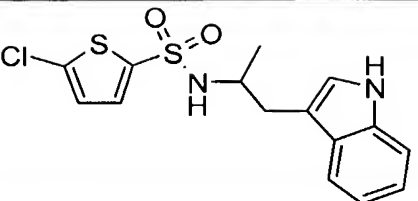
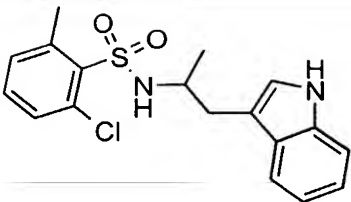
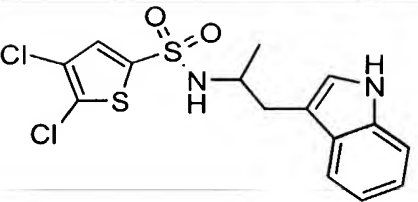
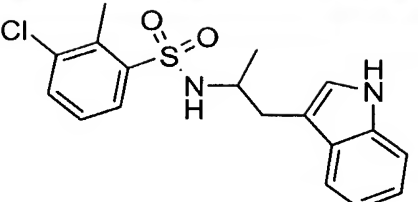
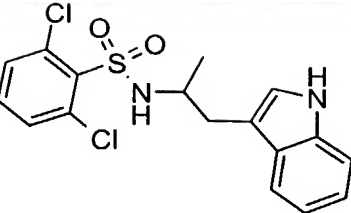
The following are representative compounds of Formula (I) according to the invention:

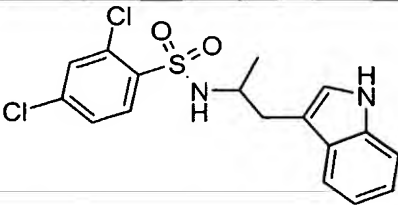
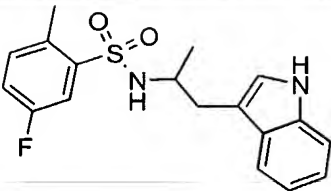
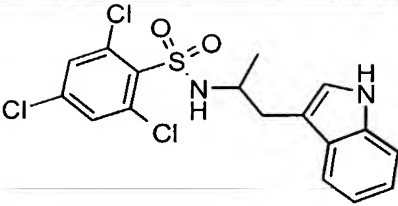
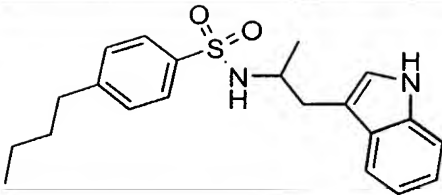
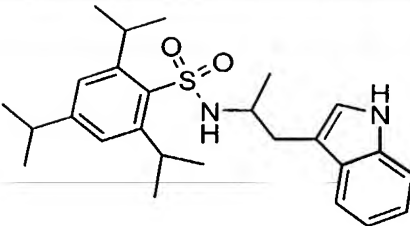
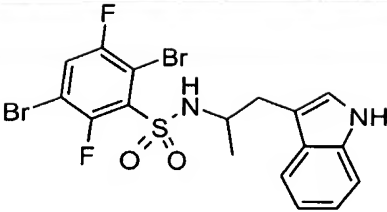
Compound Name	Compound Structure
4- <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
2,5-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4- <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
2,5-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	

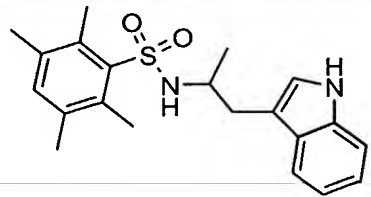
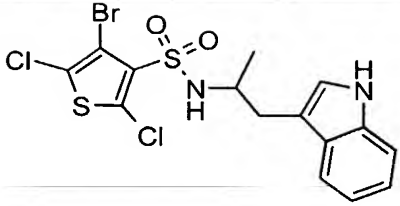
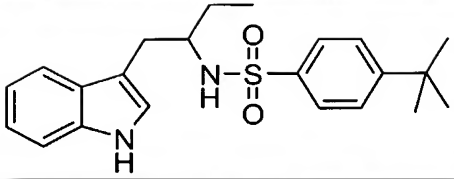
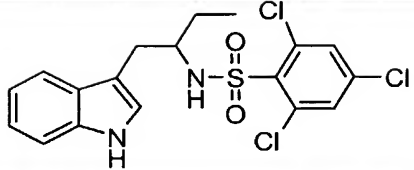
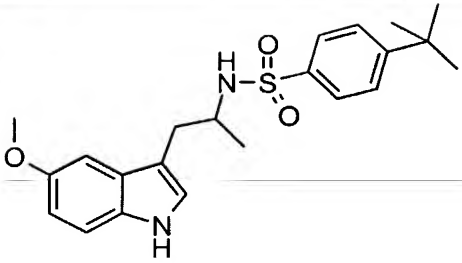
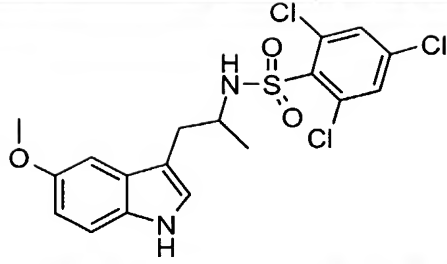
2,5-Dichloro- <i>N</i> -[2-(7-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
4- <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -[2-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
2,5-Dichloro- <i>N</i> -[2-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
(<i>R</i>)-2-(4- <i>tert</i> -Butylbenzenesulfonylamino)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propionic acid methyl ester	
4- <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -[2-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

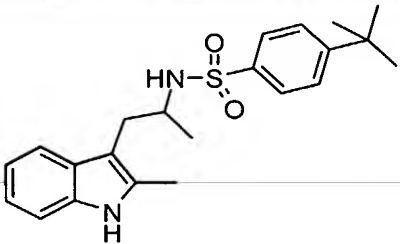
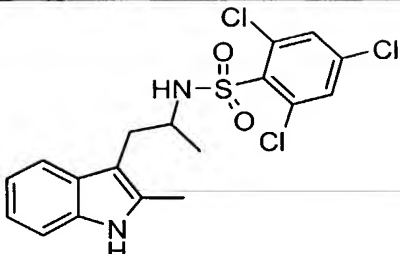
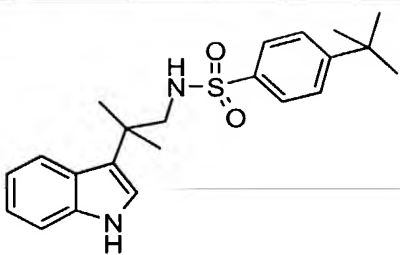
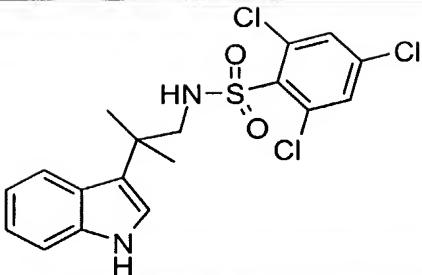
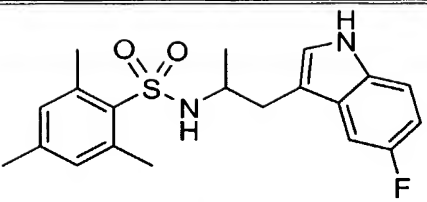
<p>4-<i>tert</i>-Butyl-<i>N</i>-[1-methyl-2-(1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide</p>	
<p>4-<i>tert</i>-Butyl-<i>N</i>-[1-hydroxymethyl-2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide</p>	
<p>5-Fluoro-<i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxybenzenesulfonamide</p>	
<p>5-Dimethylaminonaphthalene-1-sulfonic acid [2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide</p>	
<p>2,4,5-Trichloro-<i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide</p>	

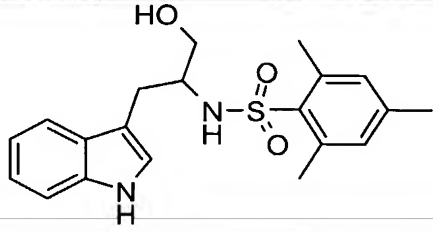
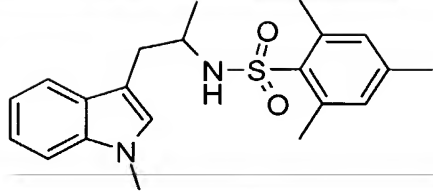
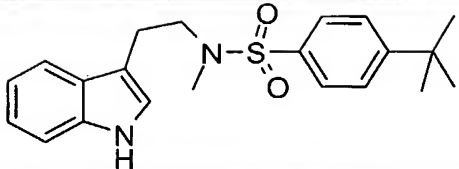
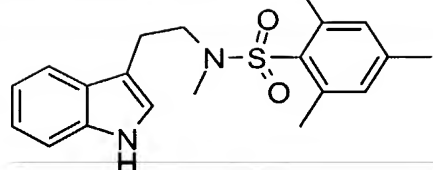
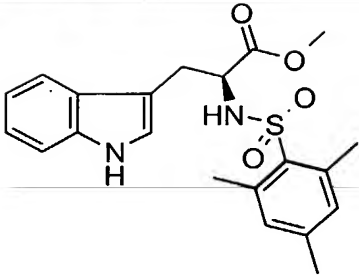
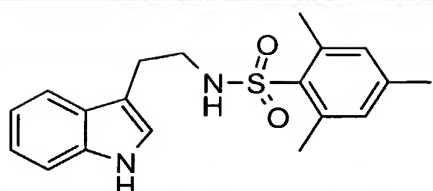
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonamide	
3,4-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4-(1,1-Dimethylpropyl)- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

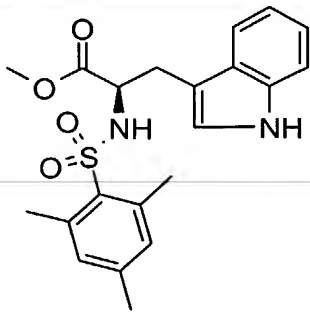
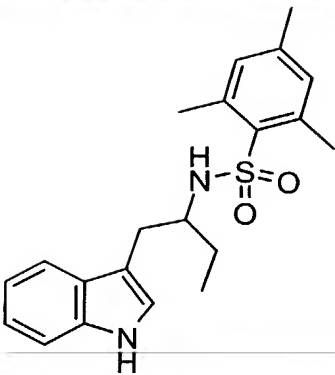
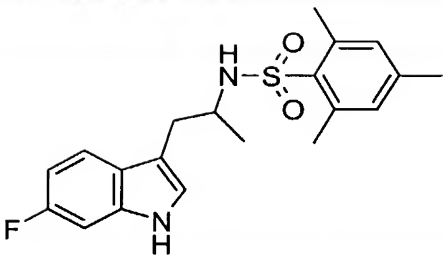
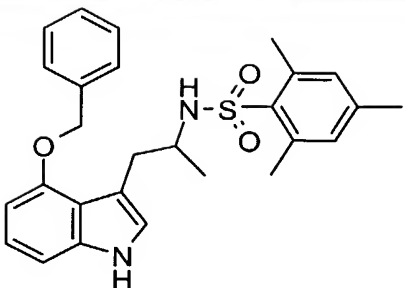
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide	
5-Chlorothiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
2-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-6-methylbenzenesulfonamide	
4,5-Dichlorothiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
3-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methylbenzenesulfonamide	
2,6-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

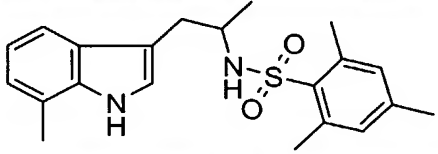
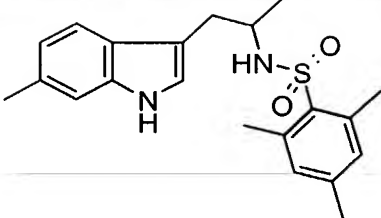
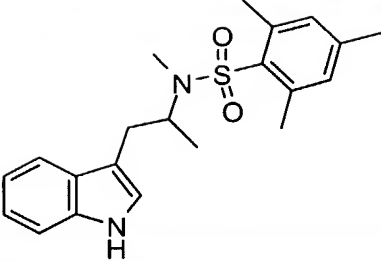
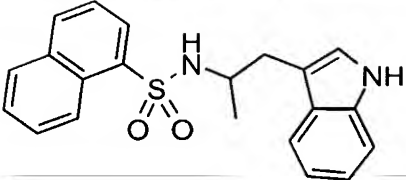
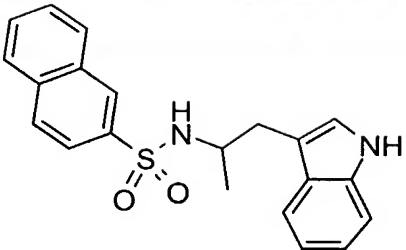
2,4-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
5-Fluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methylbenzenesulfonamide	
2,4,6-Trichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4-Butyl- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide	
2,5-Dibromo-3,6-difluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

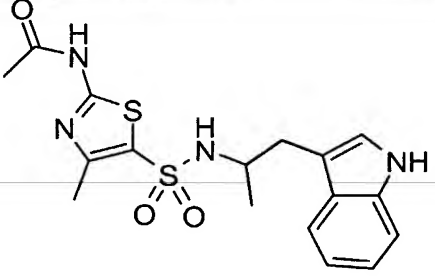
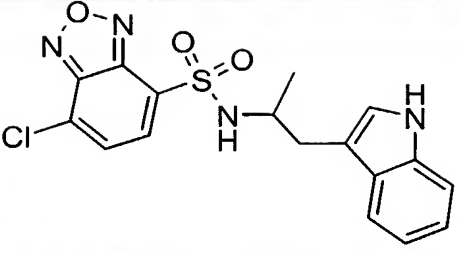
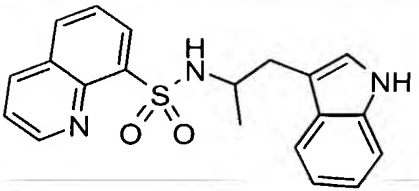
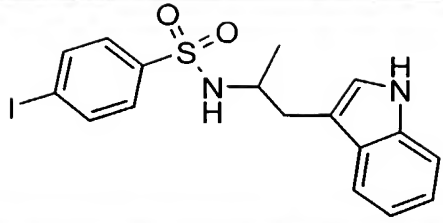
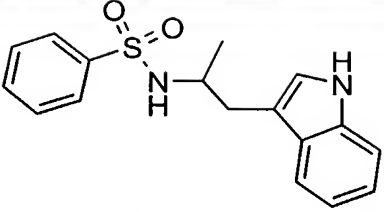
<p><i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,3,5,6-tetramethylbenzenesulfonamide</p>	
<p>4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide</p>	
<p>4-<i>tert</i>-Butyl-<i>N</i>-[1-(1<i>H</i>-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide</p>	
<p>2,4,6-Trichloro-<i>N</i>-[1-(1<i>H</i>-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide</p>	
<p>4-<i>tert</i>-Butyl-<i>N</i>-[2-(5-methoxy-1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide</p>	
<p>2,4,6-Trichloro-<i>N</i>-[2-(5-methoxy-1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide</p>	

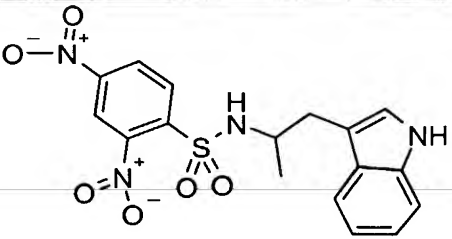
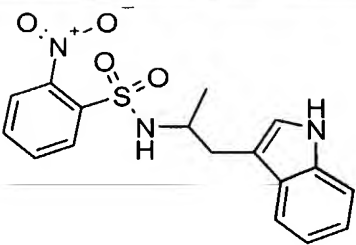
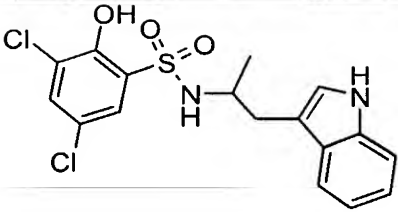
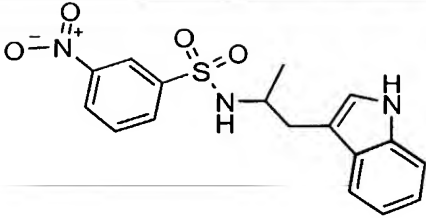
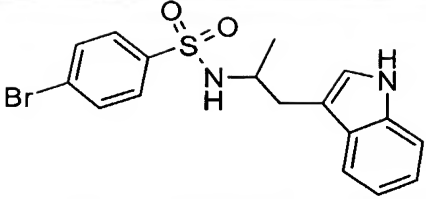
4- <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
2,4,6-Trichloro- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
4- <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-methylpropyl]benzenesulfonamide	
2,4,6-Trichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-methylpropyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide	

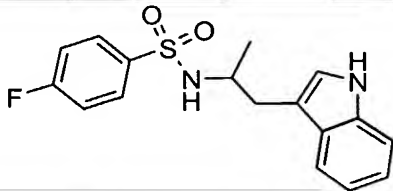
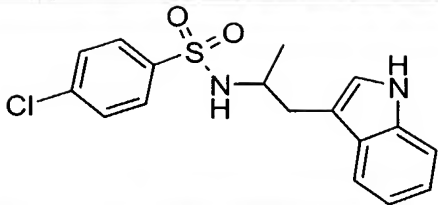
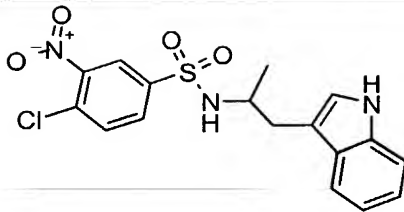
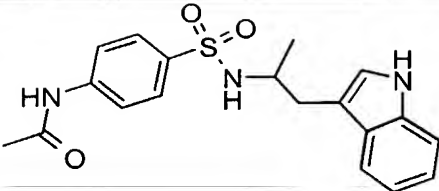
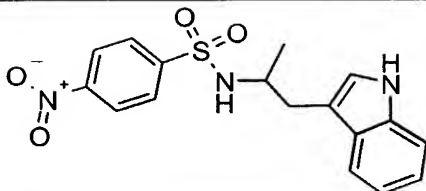
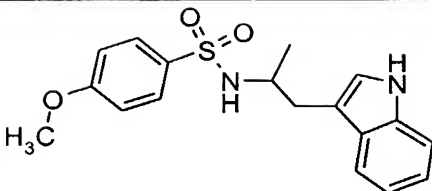
<p><i>N</i>-[1-Hydroxymethyl-2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)ethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide</p>	
<p>2,4,6-Trimethyl-<i>N</i>-[1-methyl-2-(1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide</p>	
<p>4-<i>tert</i>-Butyl-<i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)ethyl]-<i>N</i>-methylbenzenesulfonamide</p>	
<p><i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)ethyl]-2,4,6,<i>N</i>-tetramethylbenzenesulfonamide</p>	
<p>(<i>S</i>)-3-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)propionic acid methyl ester</p>	
<p><i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)ethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide</p>	

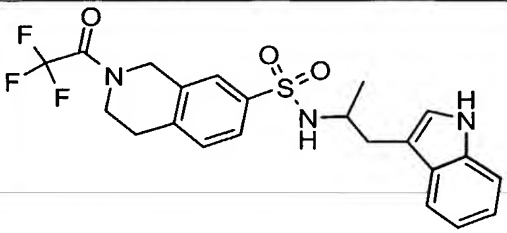
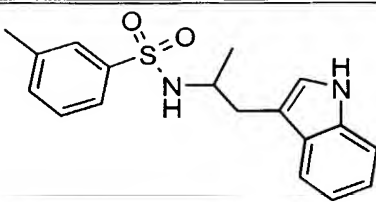
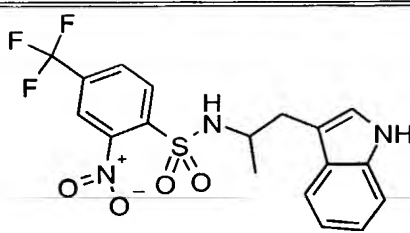
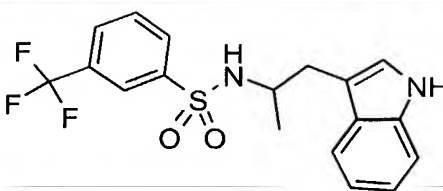
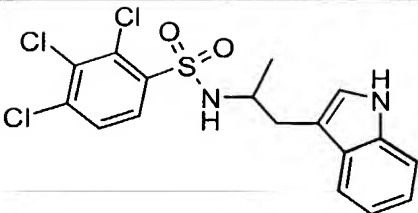
<p>(<i>R</i>)-3-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)propionic acid methyl ester</p>	
<p><i>N</i>-[1-(1<i>H</i>-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide</p>	
<p><i>N</i>-[2-(6-Fluoro-1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide</p>	
<p><i>N</i>-[2-(4-Benzoyloxy-1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide</p>	

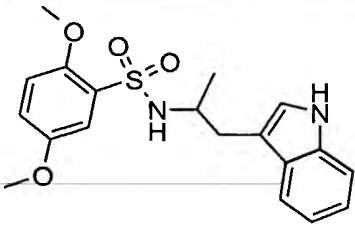
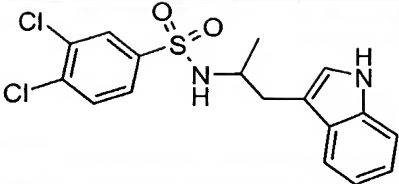
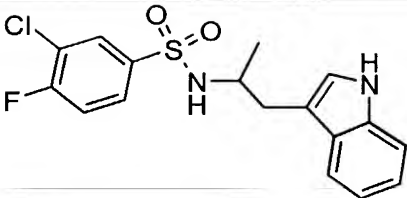
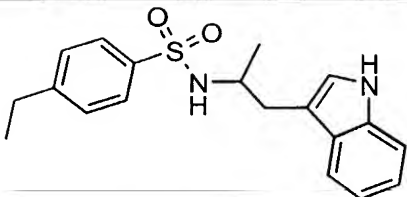
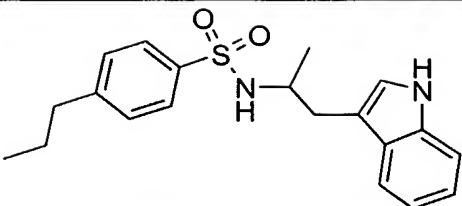
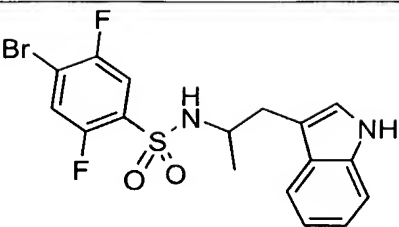
2,4,6-Trimethyl- <i>N</i> -[1-methyl-2-(7-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
2,4,6-Trimethyl- <i>N</i> -[1-methyl-2-(6-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6- <i>N</i> -tetramethylbenzenesulfonamide	
Naphthalene-1-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
Naphthalene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	

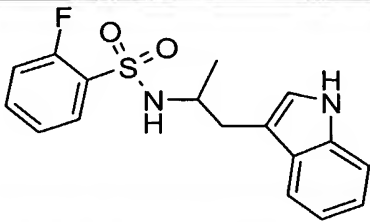
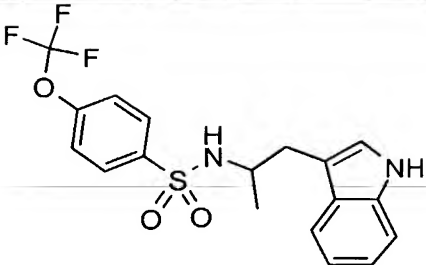
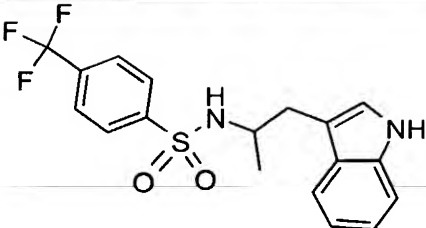
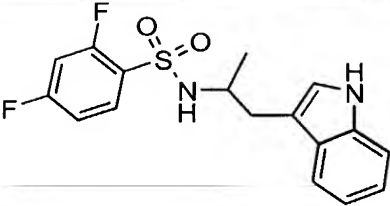
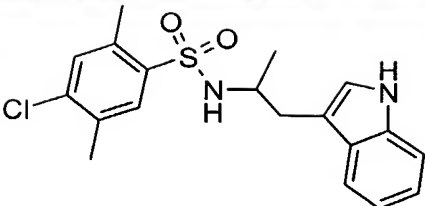
<p><i>N</i>-{5-[2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-1-methylethylsulfamoyl]-4-methylthiazol-2-yl}acetamide</p>	
<p>7-Chlorobenzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonic acid [2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide</p>	
<p>Quinoline-8-sulfonic acid [2-(1<i>H</i>-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide</p>	
<p><i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-iodobenzenesulfonamide</p>	
<p><i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide</p>	

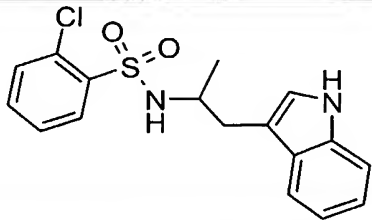
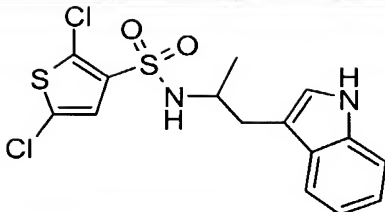
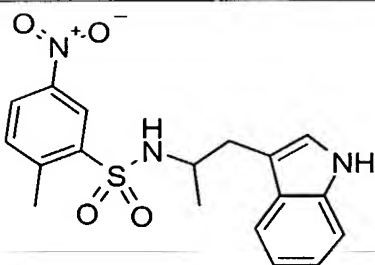
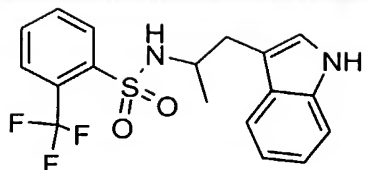
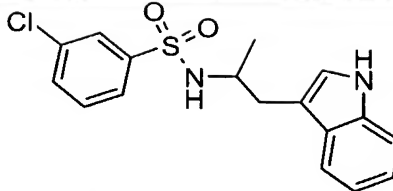
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4-dinitrobenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-nitrobenzenesulfonamide	
3,5-Dichloro-2-hydroxy- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-nitrobenzenesulfonamide	
4-Bromo- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

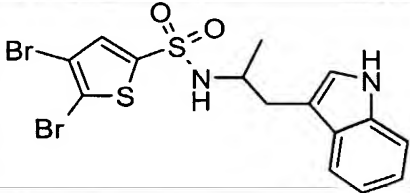
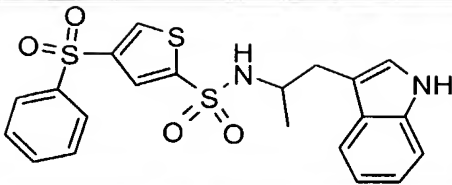
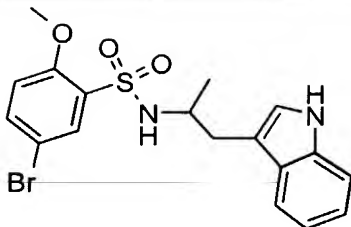
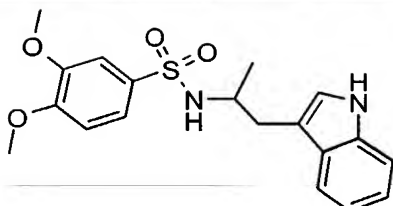
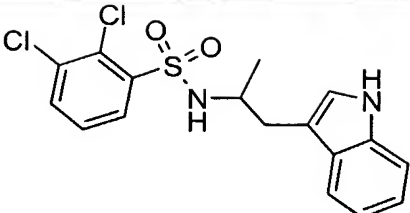
4-Fluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-nitrobenzenesulfonamide	
<i>N</i> -{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethylsulfamoyl]phenyl}acetamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-nitrobenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide	

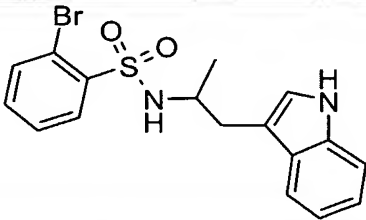
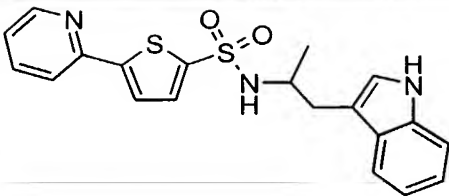
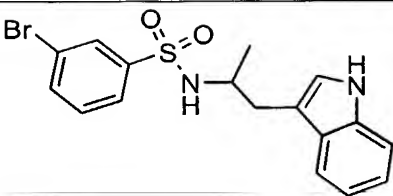
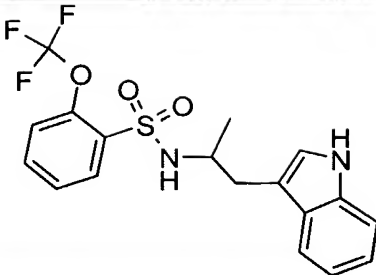
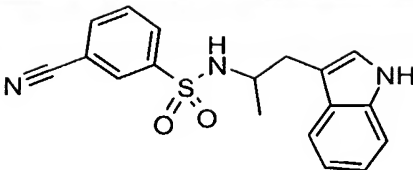
2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-methylbenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-nitro-4-trifluoromethylbenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide	
2,3,4-Trichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

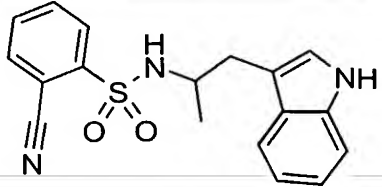
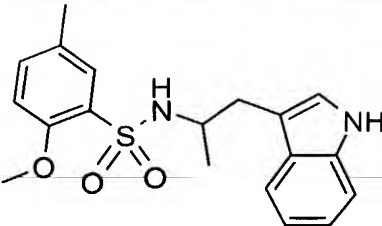
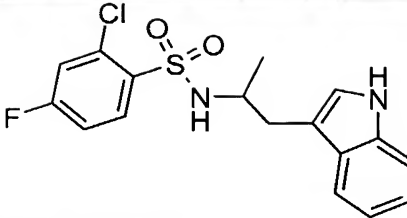
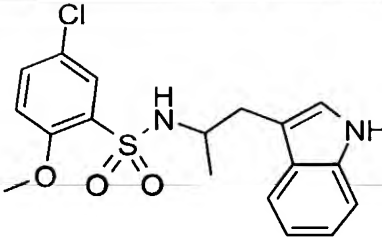
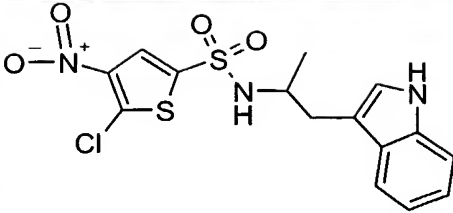
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,5-dimethoxybenzenesulfonamide	
3,4-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
3-Chloro-4-fluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4-Ethyl- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-propylbenzenesulfonamide	
4-Bromo-2,5-difluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

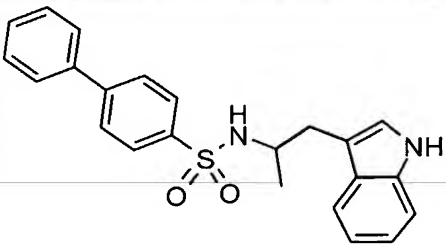
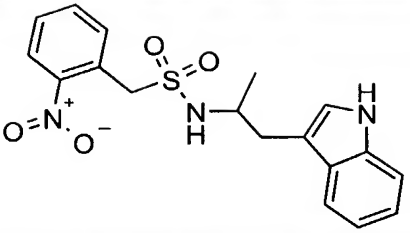
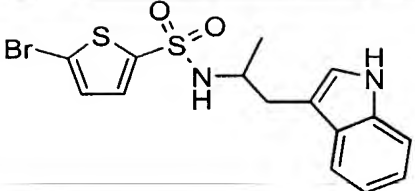
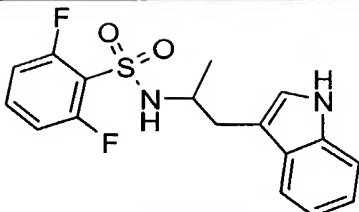

2-Fluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-trifluoromethoxybenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-trifluoromethylbenzenesulfonamide	
2,4-Difluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
4-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,5-dimethylbenzenesulfonamide	

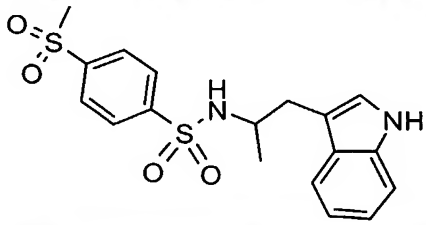
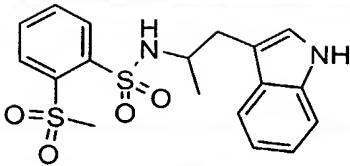
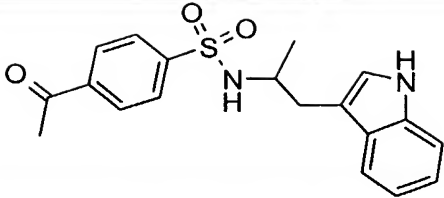
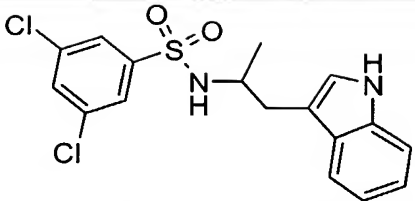
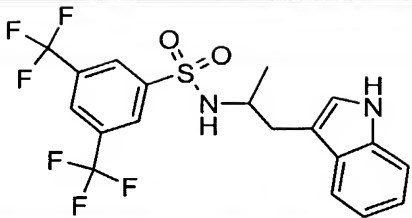
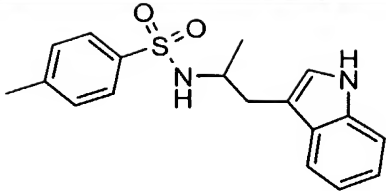
2-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
2,5-Dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methyl-5-nitrobenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-trifluoromethylbenzenesulfonamide	
3-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

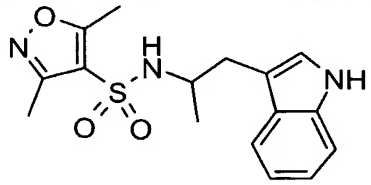
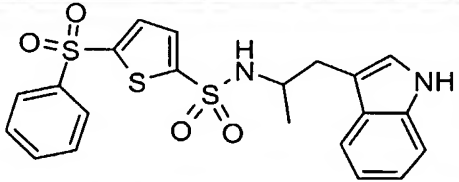
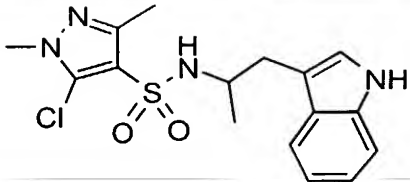
4,5-Dibromothiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
4-Benzenesulfonylthiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
5-Bromo- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxybenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3,4-dimethoxybenzenesulfonamide	
2,3-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

2-Bromo- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
5-Pyridin-2-ylthiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
3-Bromo- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-trifluoromethoxybenzenesulfonamide	
3-Cyano- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	

2-Cyano- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxy-5-methylbenzenesulfonamide	
2-Chloro-4-fluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
5-Chloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxybenzenesulfonamide	
5-Chloro-4-nitrothiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	

Biphenyl-4-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-(2-nitrophenyl)methanesulfonamide	
5-Bromothiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
2,6-Difluoro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxy-3,5-dinitrobenzenesulfonamide	

<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methanesulfonylbenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methanesulfonylbenzenesulfonamide	
4-Acetyl- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
3,5-Dichloro- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3,5-bis-trifluoromethylbenzenesulfonamide	
<i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methylbenzenesulfonamide	

3,5-Dimethylisoxazole-4-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
5-Benzenesulfonylthiophene-2-sulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
5-Chloro-1,3-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-thiosulfonic acid [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methylethyl]amide	
or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.	

Preferred compounds of Formula (I) include the following:

5-Dimethylaminonaphthalene-1-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

5

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide;

10 *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-6-methylbenzenesulfonamide;

2,6-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

15

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide;

5 4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

10

N-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[1-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

15 *N*-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide; and

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide,

20

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

More preferred compounds of Formula (I) include:

25 *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide;

30

4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

5 *N*-[1-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

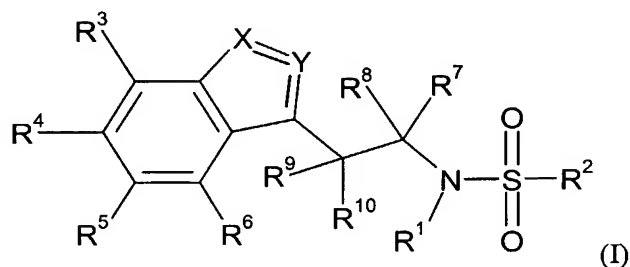
N-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide; and

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide,

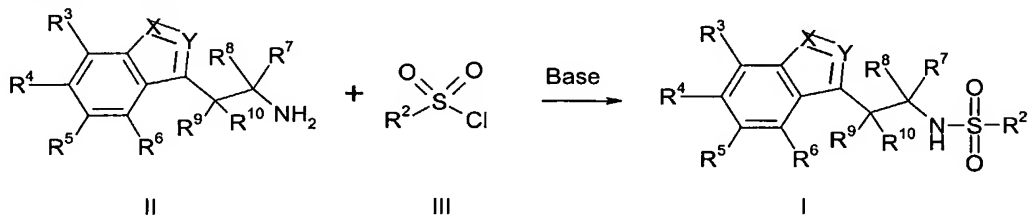
10

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

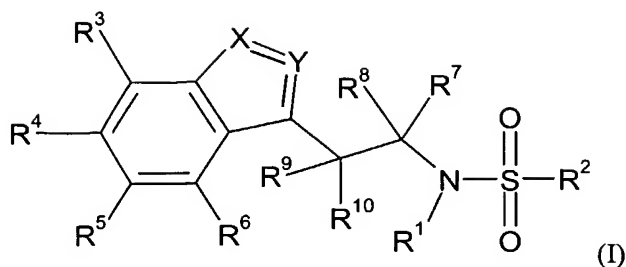
The invention also provides a method of making a compound of Formula (I)



15 where R¹ is H and R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, and Y are as defined in claim 1, the method comprising reacting the aminoethyl heterocycle of Formula (II) with a sulfonyl halide of Formula (III) in the presence of a suitable base to form the compound of Formula (I)

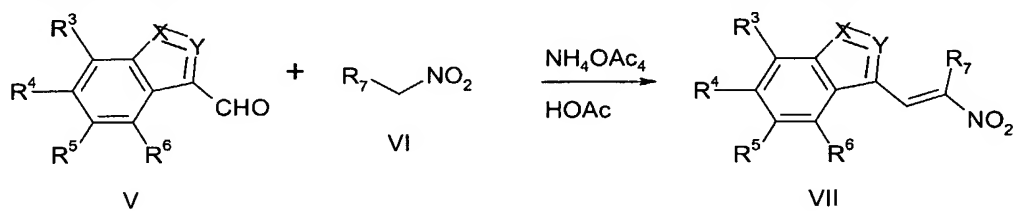


20 The invention further provides a method of making a compound of Formula (I)

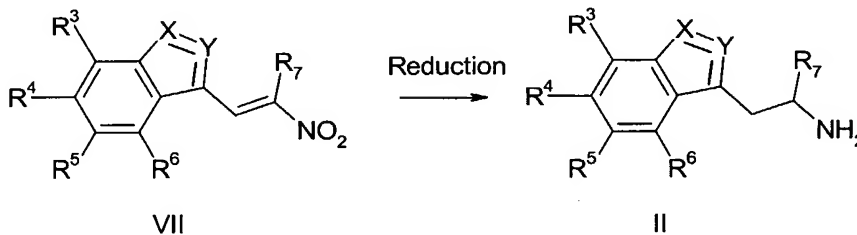


where R^1 , R^8 , and R^9 are each H and R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , X, and Y are as defined in claim 1, the method comprising:

- 5 (a) reacting the aldehyde of Formula (V) with the nitro compound of Formula (VI) in the presence of ammonium acetate and acetic acid to form the nitroalkene of Formula (VII)

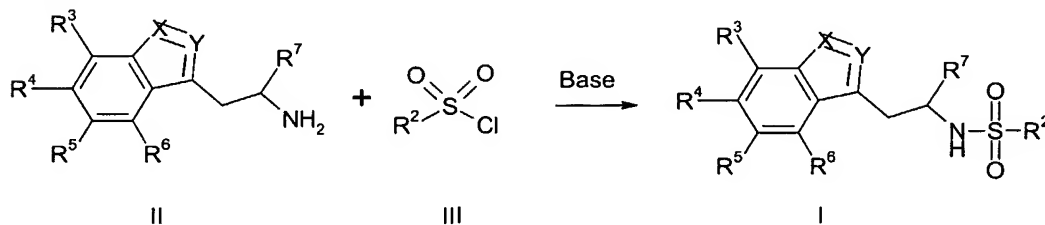


- (b) reducing the nitroalkene of Formula (VII) with a suitable reducing agent to form the intermediate of Formula (II)



10

- (c) reacting the intermediate of Formula (II) with a sulfonyl halide of Formula (III) in the presence of a suitable base to form the compound of Formula (I)



In another aspect of the invention, the compounds according to the invention are formulated into pharmaceutical compositions comprising an effective amount, preferably a pharmaceutically effective amount, of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

5

The invention also provides a method of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient, the method comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

10 The invention further provides a method of treating a disease-state or condition mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

15 In addition, the invention also provides a method of treating a disease-state or condition selected from: type II diabetes, obesity, cardiovascular diseases, hypertension, arteriosclerosis, neurological diseases, adrenal and pituitary tumors, and glaucoma, in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug,
20 solvate, or salt thereof.

The invention provides a method of treating a disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes, in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound
25 according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof. In a preferred embodiment of the invention, the disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes is selected from: (i) lung diseases; (ii) rheumatic diseases or autoimmune diseases or joint diseases; (iii) allergic diseases; (iv) vasculitis diseases; (v) dermatological diseases; (vi) renal diseases; (vii) hepatic diseases; (viii) gastrointestinal
30 diseases; (ix) proctological diseases; (x) eye diseases; (xi) diseases of the ear, nose, and throat (ENT) area; (xii) neurological diseases; (xiii) blood diseases; (xiv) tumor diseases; (xv) endocrine diseases; (xvi) organ and tissue transplantations and graft-versus-host diseases; (xvii)

severe states of shock; (xviii) substitution therapy; and (xix) pain of inflammatory genesis. In another preferred embodiment of the invention, the disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes is selected from: type I diabetes, osteoarthritis, Guillain-Barre syndrome, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer disease, acute and chronic pain, atherosclerosis, reperfusion injury, bone resorption diseases, congestive heart failure, myocardial infarction, thermal injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis, and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, and granulocyte transfusion.

10 The invention further provides methods of treating the disease-states or conditions mentioned above, in a patient in need of such treatment, the methods comprising sequentially or simultaneously administering to the patient: (a) an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; and (b) a pharmaceutically acceptable glucocorticoid.

15 The invention further provides a method of assaying the glucocorticoid receptor function in a sample, comprising: (a) contacting the sample with a selected amount of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; and (b) detecting the amount of the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof bound to glucocorticoid receptors in the sample. In a preferred embodiment of the invention, the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof is labeled with a detectable marker selected from: a radiolabel, fluorescent tag, a chemiluminescent tag, a chromophore, and a spin label.

25 The invention also provides a method of imaging the glucocorticoid receptor distribution in a sample or patient, the method comprising: (a) contacting the sample or administering to a patient a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof having a detectable marker; (b) detecting the spatial distribution and amount of the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof having a detectable marker bound to glucocorticoid receptors in the sample or patient using an imaging means to obtain an image; and (c) displaying an image of the spatial distribution and amount of the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof having a

detectable marker bound to glucocorticoid receptors in the sample. In a preferred embodiment of the invention, the imaging means is selected from: radioscinigraphy, nuclear magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT scan), or positron emission tomography (PET).

5

The invention also provides a kit for the *in vitro* diagnostic determination of the glucocorticoid receptor function in a sample, comprising: (a) a diagnostically effective amount of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; and (b) instructions for use of the diagnostic kit.

10

Definition of Terms and Conventions Used

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification and appended claims, however, unless specified to the contrary, the following

15

terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to.

A. Chemical Nomenclature, Terms, and Conventions

In the groups, radicals, or moieties defined below, the number of carbon atoms is often specified preceding the group, for example, C₁-C₁₀ alkyl means an alkyl group or radical having

1 to 10 carbon atoms. The term "lower" applied to any carbon-containing group means a group containing from 1 to 8 carbon atoms, as appropriate to the group (i.e., a cyclic group must have at least 3 atoms to constitute a ring). In general, for groups comprising two or more subgroups, the last named group is the radical attachment point, for example, "alkylaryl" means a monovalent radical of the formula Alk-Ar-, while "arylalkyl" means a monovalent radical of the formula Ar-Alk- (where Alk is an alkyl group and Ar is an aryl group). Furthermore, the use of a term designating a monovalent radical where a divalent radical is appropriate shall be construed to designate the respective divalent radical and *vice versa*. Unless otherwise specified, conventional definitions of terms control and conventional stable atom valences are presumed and achieved in all formulas and groups.

25
30

The terms "alkyl" or "alkyl group" mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon monovalent radical. This term is exemplified by groups such as methyl, ethyl, *n*-

propyl, 1-methylethyl (isopropyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*tert*-butyl), and the like. It may be abbreviated "Alk".

5 The terms "alkenyl" or "alkenyl group" mean a branched or straight-chain aliphatic hydrocarbon monovalent radical containing at least one carbon-carbon double bond. This term is exemplified by groups such as ethenyl, propenyl, *n*-butenyl, isobutenyl, 3-methylbut-2-enyl, *n*-pentenyl, heptenyl, octenyl, decenyl, and the like.

10 The terms "alkynyl" or "alkynyl group" mean a branched or straight-chain aliphatic hydrocarbon monovalent radical containing at least one carbon-carbon triple bond. This term is exemplified by groups such as ethynyl, propynyl, *n*-butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, *n*-pentynyl, heptynyl, octynyl, decynyl, and the like.

15 The terms "alkylene" or "alkylene group" mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon divalent radical having the specified number of carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like, and may alternatively and equivalently be denoted herein as -(alkyl)-.

20 The terms "alkenylene" or "alkenylene group" mean a branched or straight-chain aliphatic hydrocarbon divalent radical having the specified number of carbon atoms and at least one carbon-carbon double bond. This term is exemplified by groups such as ethenylene, propenylene, *n*-butenylene, and the like, and may alternatively and equivalently be denoted herein as -(alkylenyl)-.

25 The terms "alkynylene" or "alkynylene group" mean a branched or straight-chain aliphatic hydrocarbon divalent radical containing at least one carbon-carbon triple bond. This term is exemplified by groups such as ethynylene, propynylene, *n*-butynylene, 2-butynylene, 3-methylbutynylene, *n*-pentynylene, heptynylene, octynylene, decynylene, and the like, and may alternatively and equivalently be denoted herein as -(alkynyl)-.

30

The terms “alkoxy” or “alkoxy group” mean a monovalent radical of the formula $\text{AlkO}-$, where Alk is an alkyl group. This term is exemplified by groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, pentoxy, and the like.

- 5 The terms “aryloxy”, “aryloxy group”, mean a monovalent radical of the formula $\text{ArO}-$, where Ar is aryl. This term is exemplified by groups such as phenoxy, naphthoxy, and the like.

The terms “alkylcarbonyl”, “alkylcarbonyl group”, “alkanoyl”, or “alkanoyl group” mean a monovalent radical of the formula $\text{AlkC(O)}-$, where Alk is alkyl or hydrogen.

10

The terms “arylcabonyl”, “arylcabonyl group”, “aroyl” or “aroyl group” mean a monovalent radical of the formula $\text{ArC(O)}-$, where Ar is aryl.

- 15 The terms “acyl” or “acyl group” mean a monovalent radical of the formula $\text{RC(O)}-$, where R is a substituent selected from hydrogen or an organic substituent. Exemplary substituents include alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the like. As such, the terms comprise alkylcarbonyl groups and arylcarbonyl groups.

- 20 The terms “acylamino” or “acylamino group” mean a monovalent radical of the formula $\text{RC(O)N(R)}-$, where each R is a substituent selected from hydrogen or a substituent group.

The terms “alkoxycarbonyl” or “alkoxycarbonyl group” mean a monovalent radical of the formula $\text{AlkO-C(O)}-$, where Alk is alkyl. Exemplary alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *tert*-butyloxycarbonyl, and the like.

25

The terms “aryloxycarbonyl” or “aryloxycarbonyl group” mean a monovalent radical of the formula $\text{ArO-C(O)}-$, where Ar is aryl.

- 30 The terms “alkylcarbonyloxy” or “alkylcarbonyloxy group” or “alkanoyloxy” or “alkanoyloxy group” mean a monovalent radical of the formula $\text{AlkC(O)O}-$, where Alk is alkyl.

The terms “arylcabonyloxy” or “arylcabonyloxy group” or “aroyloxy” or “aroyloxy group” mean a monovalent radical of the formula $\text{ArC}(\text{O})\text{O}-$, where Ar is aryl.

5 The terms “alkylaminocabonyloxy” or “alkylaminocabonyloxy group” mean a monovalent radical of the formula $\text{R}_2\text{NC}(\text{O})\text{O}-$, where each R is independently hydrogen or lower alkyl.

The term “alkoxycabonylamino” or “alkoxycabonylamino group” mean a monovalent radical of the formula $\text{ROC}(\text{O})\text{NH}-$, where R is lower alkyl.

10 The terms “alkylcabonylamino” or “alkylcabonylamino group” or “alkanoylamino” or “alkanoylamino groups” mean a monovalent radical of the formula $\text{AlkC}(\text{O})\text{NH}-$, where Alk is alkyl. Exemplary alkylcabonylamino groups include acetamido ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

15 The terms “alkylaminocabonyloxy” or “alkylaminocabonyloxy group” mean a monovalent radical of the formula $\text{AlkNHC}(\text{O})\text{O}-$, where Alk is alkyl.

The terms “amino” or “amino group” mean an $-\text{NH}_2$ group.

20 The terms “alkylamino” or “alkylamino group” mean a monovalent radical of the formula $(\text{Alk})\text{NH}-$, where Alk is alkyl. Exemplary alkylamino groups include methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, *tert*-butylamino, and the like.

25 The terms “dialkylamino” or “dialkylamino group” mean a monovalent radical of the formula $(\text{Alk})(\text{Alk})\text{N}-$, where each Alk is independently alkyl. Exemplary dialkylamino groups include dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, dipropylamino, ethylpropylamino, and the like.

30 The terms “substituted amino” or “substituted amino group” mean a monovalent radical of the formula $-\text{NR}_2$, where each R is independently a substituent selected from hydrogen or the specified substituents (but where both Rs cannot be hydrogen). Exemplary substituents include alkyl, alkanoyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the like.

The terms “alkoxycarbonylamino” or “alkoxycarbonylamino group” mean a monovalent radical of the formula AlkOC(O)NH- , where Alk is alkyl.

- 5 The terms “ureido” or “ureido group” mean a monovalent radical of the formula $\text{R}_2\text{NC(O)NH-}$, where each R is independently hydrogen or alkyl.

The terms “halogen” or “halogen group” mean a fluoro, chloro, bromo, or iodo group.

- 10 The term “halo” means one or more hydrogen atoms of the group are replaced by halogen groups.

- The terms “haloalkyl” or “haloalkyl group” mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon monovalent radical, wherein one or more hydrogen atoms thereof are each independently replaced with halogen atoms. This term is exemplified by groups such as
15 chloromethyl, 1,2-dibromoethyl, 1,1,1-trifluoropropyl, 2-iodobutyl, 1-chloro-2-bromo-3-fluoropentyl, and the like.

- The terms “sulfanyl”, “sulfanyl group”, “thioether”, or “thioether group” mean a divalent
20 radical of the formula $-\text{S}-$.

- The terms “alkylthio” or “alkylthio group” mean a monovalent radical of the formula AlkS- , where Alk is alkyl. Exemplary groups include methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, *n*-butylthio, and the like.

- 25 The terms “arylthio” or “arylthio group” mean a monovalent radical of the formula ArS- , where Ar is aryl.

- The terms “sulfinyl”, “sulfinyl group”, “thionyl”, or “thionyl group” mean a divalent radical of
30 the formula $-\text{SO}-$.

The terms “sulfonyl” or “sulfonyl group” mean a divalent radical of the formula $-\text{SO}_2-$.

The terms “sulfonylamino” or “sulfonylamino group” mean a divalent radical of the formula $-\text{SO}_2\text{NR}-$, where R is a hydrogen or a substituent group.

- 5 The terms “aminosulfonyl” or “aminosulfonyl group” mean a monovalent radical of the formula NR_2SO_2- , where R is each independently a hydrogen or a substituent group.

The terms “carbocycle” or “carbocyclic group” mean a stable aliphatic 3- to 15-membered monocyclic or polycyclic monovalent or divalent radical consisting solely of carbon and
10 hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the carbocycle may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. The term comprises cycloalkyl (including spiro cycloalkyl), cycloalkylene, cycloalkenyl,
15 cycloalkenylene, cycloalkynyl, and cycloalkynylene, and the like.

The terms “cycloalkyl” or “cycloalkyl group” mean a stable aliphatic saturated 3- to 15-membered monocyclic or polycyclic monovalent radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-
20 membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkyl ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, norbornanyl, adamantyl, tetrahydronaphthyl
25 (tetralin), 1-decalinyl, bicyclo[2.2.2]octanyl, 1-methylcyclopropyl, 2-methylcyclopentyl, 2-methylcyclooctyl, and the like.

The terms “cycloalkenyl” or “cycloalkenyl group” mean a stable aliphatic 5- to 15-membered monocyclic or polycyclic monovalent radical having at least one carbon-carbon double bond
30 and consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkenyl ring may be attached at any carbon atom which

results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkenyl groups include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclononenyl, cyclodecenyl, norbornenyl, 2-methylcyclopentenyl, 2-methylcyclooctenyl, and the like.

5

The terms "cycloalkynyl" or "cycloalkynyl group" mean a stable aliphatic 8- to 15-membered monocyclic or polycyclic monovalent radical having at least one carbon-carbon triple bond and consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 8- to 10-membered monocyclic or 12- to 15-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkynyl ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkynyl groups include, cyclooctynyl, cyclononynyl, cyclodecynyl, 2-methylcyclooctynyl, and the like.

10

15 The terms "cycloalkylene" or "cycloalkylene group" mean a stable saturated aliphatic 3- to 15-membered monocyclic or polycyclic divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkyl ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkylene groups include cyclopentylene, and the like.

20

The terms "cycloalkenylene" or "cycloalkenylene group" mean a stable aliphatic 5- to 15-membered monocyclic or polycyclic divalent radical having at least one carbon-carbon double bond and consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkenylene ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkenylene groups include cyclopentenylene, cyclohexenylene, cycloheptenylene, cyclooctenylene, cyclononenylene, cyclodecenylene, norbornenylene, 2-methylcyclopentenylene, 2-methylcyclooctenylene, and the like.

25

30

The terms "cycloalkynylene" or "cycloalkynylene group" mean a stable aliphatic 8- to 15-membered monocyclic or polycyclic divalent radical having at least one carbon-carbon triple bond and consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 8- to 10-membered monocyclic or 12- to 15-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkynylene ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkynylene groups include cyclooctynylene, cyclononynylene, cyclodecynylene, 2-methylcyclooctynylene, and the like.

The terms "aryl" or "aryl group" mean an aromatic carbocyclic monovalent or divalent radical of from 6 to 14 carbon atoms having a single ring (e.g., phenyl or phenylene) or multiple condensed rings (e.g., naphthyl or anthranyl). Unless otherwise specified, the aryl ring may be attached at any suitable carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, indanyl, indenyl, biphenyl, and the like. It may be abbreviated "Ar".

The terms "heteroaryl" or "heteroaryl group" mean a stable aromatic 5- to 14-membered, monocyclic or polycyclic monovalent or divalent radical which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic radical, having from one to four heteroatoms in the ring(s) independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein any sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and any nitrogen heteroatom may optionally be oxidized or be quaternized. Unless otherwise specified, the heteroaryl ring may be attached at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. Exemplary and preferred heteroaryls include furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indoliziny, indolyl, azaindolyl, dihydroindolyl, isoindolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl,

benzisoaxazolyl, benzpyrazolyl, purinyl, quinolizinyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, and phenoxazinyl, and the like.

5

The terms "heterocycle", "heterocycle group", "heterocyclyl", or "heterocyclyl group" mean a stable non-aromatic 5- to 14-membered monocyclic or polycyclic, monovalent or divalent, ring which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring, having from one to three heteroatoms in the ring(s) independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein any sulfur

10 heteroatoms may optionally be oxidized and any nitrogen heteroatom may optionally be oxidized or be quaternized. Unless otherwise specified, the heterocyclyl ring may be attached at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure.

15 Exemplary and preferred heterocycles include pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuranlyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydropyridazinyl, and the like.

20 The term "compounds of the invention" and equivalent expressions are meant to embrace compounds of Formula (I) as herein described, including the tautomers, the prodrugs, the salts, particularly the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates and hydrates thereof, where the context so permits. In general and preferably, the compounds of the invention and the formulas designating the compounds of the invention are understood to only include the stable

25 compounds thereof and exclude unstable compounds, even if an unstable compound might be considered to be literally embraced by the compound formula. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these instances are purely illustrative

30 and it is not intended to exclude other instances when the context so permits.

The terms “optional” or “optionally” mean that the subsequently described event or circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, “optionally substituted aryl” means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

The terms “stable compound” or “stable structure” mean a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic or diagnostic agent. For example, a compound which would have a “dangling valency” or is a carbanion is not a compound contemplated by the invention.

The term “substituted” means that any one or more hydrogens on an atom of a group or moiety, whether specifically designated or not, is replaced with a selection from the indicated group of substituents, provided that the atom’s normal valency is not exceeded and that the substitution results in a stable compound. If a bond to a substituent is shown to cross the bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. For example, when the substituent is piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl, unless specified otherwise, such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group may be bonded to the rest of the compound of the invention via any atom in such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group. Generally, when any substituent or group occurs more than one time in any constituent or compound, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0 to 2 R^5 , then such group is optionally substituted with up to two R^5 groups and R^5 at each occurrence is selected independently from the defined list of possible R^5 . Such combinations of substituents and/or variables, however, are permissible only if such combinations result in stable compounds.

In a specific embodiment, the term “about” or “approximately” means within 20%, preferably within 10%, and more preferably within 5% of a given value or range.

The yield of each of the reactions described herein is expressed as a percentage of the theoretical yield.

B. Salt, Prodrug, Derivative, and Solvate Terms and Conventions

5 The terms “prodrug” or “prodrug derivative” mean a covalently-bonded derivative or carrier of the parent compound or active drug substance which undergoes at least some biotransformation prior to exhibiting its pharmacological effect(s). In general, such prodrugs have metabolically cleavable groups and are rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound, for example, by hydrolysis in blood, and generally include esters and amide analogs of the parent
10 compounds. The prodrug is formulated with the objectives of improved chemical stability, improved patient acceptance and compliance, improved bioavailability, prolonged duration of action, improved organ selectivity, improved formulation (e.g., increased hydrosolubility), and/or decreased side effects (e.g., toxicity). In general, prodrugs themselves have weak or no biological activity and are stable under ordinary conditions. Prodrugs can be readily prepared
15 from the parent compounds using methods known in the art, such as those described in A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: “Design and Applications of Prodrugs”; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309-396; Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; and Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

25 The term “pharmaceutically acceptable prodrug” as used herein means a prodrug of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective
30 for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible.

The term "salt" means an ionic form of the parent compound or the product of the reaction between the parent compound with a suitable acid or base to make the acid salt or base salt of the parent compound. Salts of the compounds of the present invention can be synthesized from the parent compounds which contain a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, the salts are prepared by reacting the free base or acid parent compound with stoichiometric amounts or with an excess of the desired salt-forming inorganic or organic acid or base in a suitable solvent or various combinations of solvents.

The term "pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use. The term includes pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. As the compounds of the present invention are useful in both free base and salt form, in practice, the use of the salt form amounts to use of the base form. Lists of suitable salts are found in, e.g., S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

The term "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as acetic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, butyric acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, cinnamic acid, citric acid, digluconic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, glycolic acid, glycerophosphoric acid, hemisulfic acid, heptanoic acid, hexanoic acid, formic acid, fumaric acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid (isethionic acid), lactic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, mesitylenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, nicotinic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, oxalic acid, pamoic acid, pectinic acid, phenylacetic acid, 3-phenylpropionic acid, picric acid, pivalic acid, propionic acid, pyruvic acid, pyruvic

acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfanilic acid, tartaric acid, *p*-toluenesulfonic acid, undecanoic acid, and the like.

The term “pharmaceutically-acceptable base addition salt” means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic bases such as ammonia or hydroxide, carbonate, or bicarbonate of ammonium or a metal cation such as sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum, and the like. Particularly preferred are the ammonium, potassium, sodium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from pharmaceutically-acceptable organic nontoxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, quaternary amine compounds, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion-exchange resins, such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, isopropylamine, tripropylamine, tributylamine, ethanolamine, diethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, tetramethylammonium compounds, tetraethylammonium compounds, pyridine, *N,N*-dimethylaniline, *N*-methylpiperidine, *N*-methylmorpholine, dicyclohexylamine, dibenzylamine, *N,N*-dibenzylphenethylamine, 1-ephedrine, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, polyamine resins, and the like. Particularly preferred organic nontoxic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline, and caffeine.

The term “solvate” means a physical association of a compound with one or more solvent molecules or a complex of variable stoichiometry formed by a solute (for example, a compound of Formula (I)) and a solvent, for example, water, ethanol, or acetic acid. This physical association may involve varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances, the solvate will be capable of isolation, for example, when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. In general, the solvents selected do not interfere with the biological activity of the solute. Solvates encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates, methanolates, and the like.

The term "hydrate" means a solvate wherein the solvent molecule(s) is/are H₂O.

5 The compounds of the present invention as discussed below include the free base or acid thereof, their salts, solvates, and prodrugs and may include oxidized sulfur atoms or quaternized nitrogen atoms in their structure, although not explicitly stated or shown, particularly the pharmaceutically acceptable forms thereof. Such forms, particularly the pharmaceutically acceptable forms, are intended to be embraced by the appended claims.

10 **C. Isomer Terms and Conventions**

The term "isomers" means compounds having the same number and kind of atoms, and hence the same molecular weight, but differing with respect to the arrangement or configuration of their atoms in space. The term includes stereoisomers and geometric isomers.

15 The terms "stereoisomer" or "optical isomer" means a stable isomer that has at least one chiral atom or restricted rotation giving rise to perpendicular dissymmetric planes (e.g., certain biphenyls, allenes, and spiro compounds) and can rotate plane-polarized light. Because asymmetric centers and other chemical structure exist in the compounds of the invention which may give rise to stereoisomerism, the invention contemplates stereoisomers and mixtures
20 thereof. The compounds of the invention and their salts include asymmetric carbon atoms and may therefore exist as single stereoisomers, racemates, and as mixtures of enantiomers and diastereomers. Typically, such compounds will be prepared as a racemic mixture. If desired, however, such compounds can be prepared or isolated as pure stereoisomers, i.e., as individual enantiomers or diastereomers, or as stereoisomer-enriched mixtures. As discussed in more
25 detail below, individual stereoisomers of compounds are prepared by synthesis from optically active starting materials containing the desired chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation or resolution, such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization, chromatographic techniques, use of chiral resolving agents, or direct separation of the enantiomers on chiral chromatographic
30 columns. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or are made by the methods described below and resolved by techniques well-known in the art.

The term “enantiomers” means a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other.

5 The terms “diastereoisomers” or “diastereomers” mean stereoisomers which are not mirror images of each other.

The terms “racemic mixture” or “racemate” mean a mixture containing equal parts of individual enantiomers.

10 The term “non-racemic mixture” means a mixture containing unequal parts of individual enantiomers.

The term “geometrical isomer” means a stable isomer which results from restricted freedom of rotation about double bonds (e.g., *cis*-2-butene and *trans*-2-butene) or in a cyclic structure (e.g.,
15 *cis*-1,3-dichlorocyclobutane and *trans*-1,3-dichlorocyclobutane). Because carbon-carbon double (olefinic) bonds, C=N double bonds, cyclic structures, and the like may be present in the compounds of the invention, the invention contemplates each of the various stable geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around these double bonds and in these cyclic structures. The substituents and the isomers are designated
20 using the *cis/trans* convention or using the *E* or *Z* system, wherein the term “*E*” means higher order substituents on opposite sides of the double bond, and the term “*Z*” means higher order substituents on the same side of the double bond. A thorough discussion of *E* and *Z* isomerism is provided in J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, which is hereby incorporated by reference in its entirety.
25 Several of the following examples represent single *E* isomers, single *Z* isomers, and mixtures of *E/Z* isomers. Determination of the *E* and *Z* isomers can be done by analytical methods such as x-ray crystallography, ¹H NMR, and ¹³C NMR.

Some of the compounds of the invention can exist in more than one tautomeric form. As
30 mentioned above, the compounds of the invention include all such tautomers.

It is well-known in the art that the biological and pharmacological activity of a compound is sensitive to the stereochemistry of the compound. Thus, for example, enantiomers often exhibit strikingly different biological activity including differences in pharmacokinetic properties, including metabolism, protein binding, and the like, and pharmacological properties, including the type of activity displayed, the degree of activity, toxicity, and the like. Thus, one skilled in the art will appreciate that one enantiomer may be more active or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other enantiomer or when separated from the other enantiomer. Additionally, one skilled in the art would know how to separate, enrich, or selectively prepare the enantiomers of the compounds of the invention from this disclosure and the knowledge of the prior art.

Thus, although the racemic form of drug may be used, it is often less effective than administering an equal amount of enantiomerically pure drug; indeed, in some cases, one enantiomer may be pharmacologically inactive and would merely serve as a simple diluent. For example, although ibuprofen had been previously administered as a racemate, it has been shown that only the *S*-isomer of ibuprofen is effective as an anti-inflammatory agent (in the case of ibuprofen, however, although the *R*-isomer is inactive, it is converted *in vivo* to the *S*-isomer, thus, the rapidity of action of the racemic form of the drug is less than that of the pure *S*-isomer). Furthermore, the pharmacological activities of enantiomers may have distinct biological activity. For example, *S*-penicillamine is a therapeutic agent for chronic arthritis, while *R*-penicillamine is toxic. Indeed, some purified enantiomers have advantages over the racemates, as it has been reported that purified individual isomers have faster transdermal penetration rates compared to the racemic mixture. See U.S. Pat. Nos. 5,114,946 and 4,818,541.

Thus, if one enantiomer is pharmacologically more active, less toxic, or has a preferred disposition in the body than the other enantiomer, it would be therapeutically more beneficial to administer that enantiomer preferentially. In this way, the patient undergoing treatment would be exposed to a lower total dose of the drug and to a lower dose of an enantiomer that is possibly toxic or an inhibitor of the other enantiomer.

Preparation of pure enantiomers or mixtures of desired enantiomeric excess (ee) or enantiomeric purity are accomplished by one or more of the many methods of (a) separation or resolution of enantiomers, or (b) enantioselective synthesis known to those of skill in the art, or a combination thereof. These resolution methods generally rely on chiral recognition and include, for example, chromatography using chiral stationary phases, enantioselective host-guest complexation, resolution or synthesis using chiral auxiliaries, enantioselective synthesis, enzymatic and nonenzymatic kinetic resolution, or spontaneous enantioselective crystallization. Such methods are disclosed generally in Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; and Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000. Furthermore, there are equally well-known methods for the quantitation of enantiomeric excess or purity, for example, GC, HPLC, CE, or NMR, and assignment of absolute configuration and conformation, for example, CD ORD, X-ray crystallography, or NMR.

15

In general, all tautomeric forms and isomeric forms and mixtures, whether individual geometric isomers or stereoisomers or racemic or non-racemic mixtures, of a chemical structure or compound is intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated in the compound name or structure.

20

D. Pharmaceutical Administration and Diagnostic and Treatment Terms and Conventions

The term "patient" includes both human and non-human mammals.

25

The term "effective amount" means an amount of a compound according to the invention which, in the context of which it is administered or used, is sufficient to achieve the desired effect or result. Depending on the context, the term effective amount may include or be synonymous with a pharmaceutically effective amount or a diagnostically effective amount.

30

The terms "pharmaceutically effective amount" or "therapeutically effective amount" means an amount of a compound according to the invention which, when administered to a patient in need thereof, is sufficient to effect treatment for disease-states, conditions, or disorders for

which the compounds have utility. Such an amount would be sufficient to elicit the biological or medical response of a tissue, system, or patient that is sought by a researcher or clinician. The amount of a compound according to the invention which constitutes a therapeutically effective amount will vary depending on such factors as the compound and its biological activity, the composition used for administration, the time of administration, the route of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of treatment, the type of disease-state or disorder being treated and its severity, drugs used in combination with or coincidentally with the compounds of the invention, and the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient. Such a therapeutically effective amount can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

The term “diagnostically effective amount” means an amount of a compound according to the invention which, when used in a diagnostic method, apparatus, or assay, is sufficient to achieve the desired diagnostic effect or the desired biological activity necessary for the diagnostic method, apparatus, or assay. Such an amount would be sufficient to elicit the biological or medical response in a diagnostic method, apparatus, or assay, which may include a biological or medical response in a patient or in a *in vitro* or *in vivo* tissue or system, that is sought by a researcher or clinician. The amount of a compound according to the invention which constitutes a diagnostically effective amount will vary depending on such factors as the compound and its biological activity, the diagnostic method, apparatus, or assay used, the composition used for administration, the time of administration, the route of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of administration, drugs and other compounds used in combination with or coincidentally with the compounds of the invention, and, if a patient is the subject of the diagnostic administration, the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient. Such a diagnostically effective amount can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

The term “modulate” means the ability of a compound to alter the function of the glucocorticoid receptor by, for example, binding to and stimulating or inhibiting the glucocorticoid receptor functional responses.

The term “modulator” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that modulates the glucocorticoid receptor function. As such, modulators include, but are not limited to, agonists, partial agonists, antagonists, and partial antagonists.

5

The term “agonist” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that, when bound to the glucocorticoid receptor, enhances or increases the glucocorticoid receptor function. As such, agonists include partial agonists and full agonists.

- 10 The term “full agonist” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that evokes the maximal stimulatory response from the glucocorticoid receptor, even when there are spare (unoccupied) glucocorticoid receptors present.

- 15 The term “partial agonist” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that is unable to evoke the maximal stimulatory response from the glucocorticoid receptor, even at concentrations sufficient to saturate the glucocorticoid receptors present.

- 20 The term “antagonist” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that directly or indirectly inhibits or suppresses the glucocorticoid receptor function. As such, antagonists include partial antagonists and full antagonists.

- 25 The term “full antagonist” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that evokes the maximal inhibitory response from the glucocorticoid receptor, even when there are spare (unoccupied) glucocorticoid receptors present.

- 30 The term “partial antagonist” in the context of describing compounds according to the invention means a compound that is unable to evoke the maximal inhibitory response from the glucocorticoid receptor, even at concentrations sufficient to saturate the glucocorticoid receptors present.

The terms "treating" or "treatment" mean the treatment of a disease-state in a patient, and include:

- (i) preventing the disease-state from occurring in a patient, in particular, when such patient is genetically or otherwise predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting or ameliorating the disease-state in a patient, i.e., arresting or slowing its development; or
- (iii) relieving the disease-state in a patient, i.e., causing regression or cure of the disease-state.

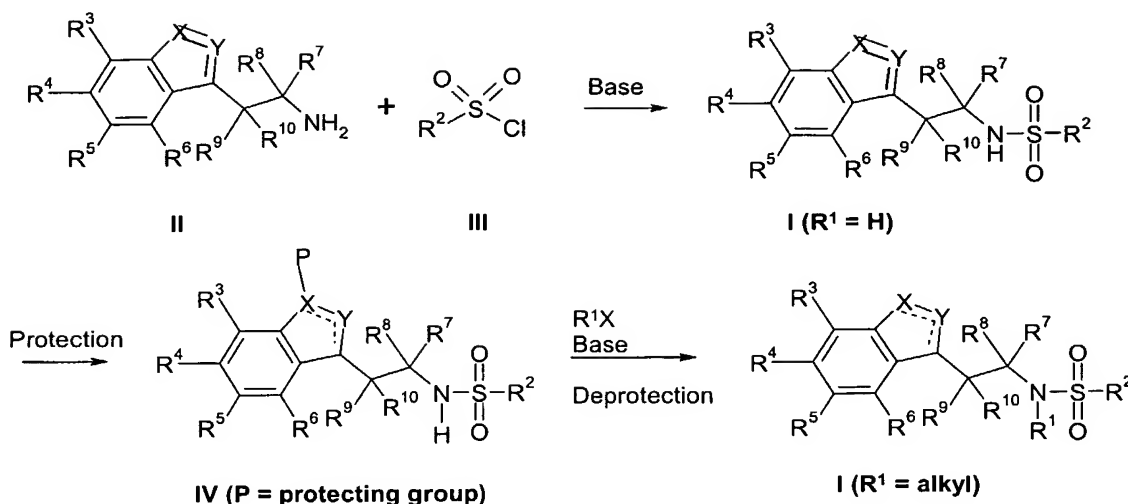
Detailed Description of the Invention

General Synthetic Methods for Making Compounds of Formula (I)

The invention also provides processes for making compounds of Formula (I). In all schemes, unless specified otherwise, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, and Y in the formulas below shall have the meaning of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, and Y in the Formula (I) of the invention described hereinabove. Intermediates used in the preparation of compounds of the invention are either commercially available or readily prepared by methods known to those skilled in the art.

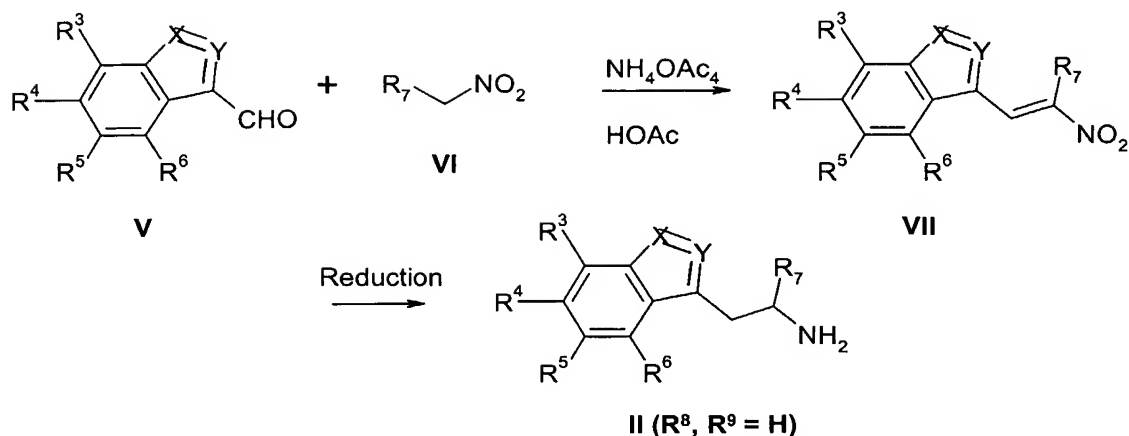
Optimum reaction conditions and reaction times may vary depending on the particular reactants used. Unless otherwise specified, solvents, temperatures, pressures, and other reaction conditions may be readily selected by one of ordinary skill in the art. Specific procedures are provided in the Synthetic Examples section. Typically, reaction progress may be monitored by thin layer chromatography (TLC), if desired, and intermediates and products may be purified by chromatography on silica gel and/or by recrystallization.

Compounds of Formula (I) may be prepared by the method outlined in Scheme I.



Scheme I

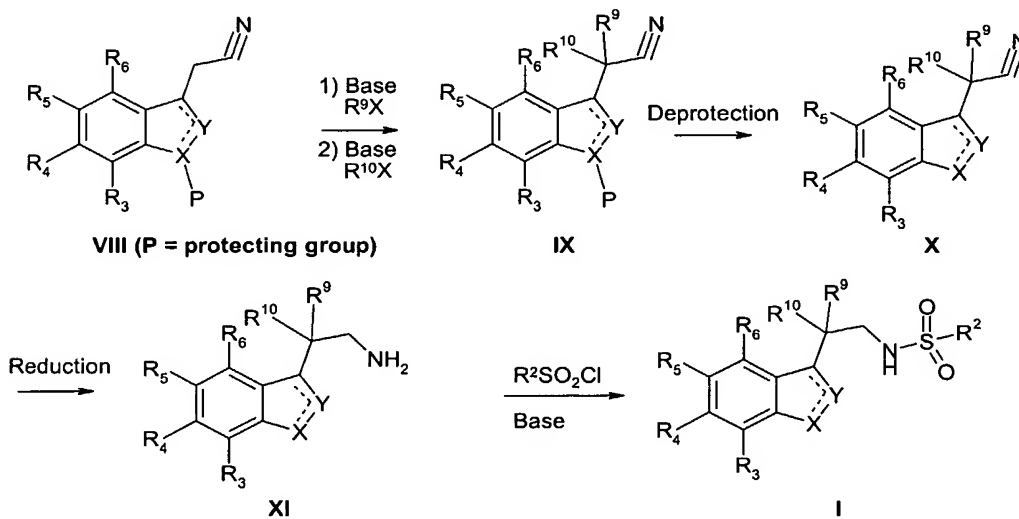
- As illustrated in Scheme I, the optionally substituted aminoethyl heterocycle (II) is reacted with a sulfonyl halide, preferably a sulfonyl chloride, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, to produce the desired compound of formula (I) where R^1 is H. If one desires an alkyl group at R^1 , one would protect any active hydrogen if present (if X or Y is NH). An example of a suitable protecting group is the *tert*-butoxycarbonyl (*t*-Boc) group which may be attached by reaction of a compound of Formula (I) where R^1 is H with di-*tert*-butyldicarbonate in the presence of a base such as 4-dimethylaminopyridine. One then reacts the protected intermediate (IV) with an alkyl halide R^1X , where X is a halogen, preferably I or Br, in the presence of a base, such as potassium carbonate. Deprotection, for example, by treating with trifluoroacetic acid, or with heat for a *t*-Boc protecting group, provides the desired compound of Formula (I) where R^1 is alkyl or substituted alkyl.
- The sulfonyl chlorides $\text{R}^2\text{SO}_2\text{Cl}$ (III) are commercially available or may be readily prepared by methods known to those skilled in the art. Intermediates (II) may also be commercially available or prepared by methods known in the art. For example, as illustrated in Scheme II, intermediates of Formula (II) may be prepared from the aldehyde (V).



Scheme II

As illustrated in Scheme II, aldehyde (II) is reacted with nitro compound (VI) in the presence of ammonium acetate and acetic acid to provide nitroalkene (VII). Reduction of the alkene and nitro group, for example, with borane/THF and trimethylsilyl chloride provides the intermediate (II) where R⁸, R⁹, and R¹⁰ are each H.

A method by which compounds of Formula (I) where R⁹ and/or R¹⁰ are alkyl groups may be prepared is illustrated in Scheme III.



Scheme III

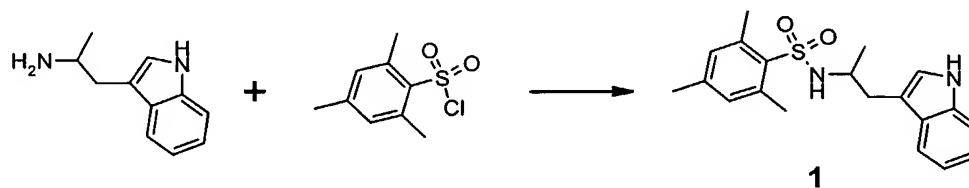
As illustrated in Scheme III, an optionally substituted cyanomethylheterocycle (VIII) is treated with a base such as sodium hydride in a suitable solvent such as DMSO or THF. If

X or Y is NH, it would be protected with a suitable protecting group P as shown in VIII. An example of a suitable protecting group is the *tert*-butoxycarbonyl (*t*-Boc) group. Treatment with base is followed by addition of R⁹X, where X is a halogen. If one desires a compound with R¹⁰ also being an alkyl group, one would repeat the process with a base and R¹⁰X. If one desires R⁹ and R¹⁰ to be the same alkyl group, one may add both alkyl groups at the same time by treating the cyanomethylheterocycle (VIII) with at least two equivalents of base and alkyl halide. Removal of the protecting group, for example, by treatment of the compound of Formula (IX) with acid if P is a *t*-Boc group, then provides the compound of Formula (X). Reduction of the cyano group in the compound of Formula (X), by treating the compound of Formula (X) with a reducing agent such as lithium aluminum hydride provides the compound of Formula (XI). Reaction of the compound of Formula (XI) with a sulfonyl halide in the presence of a base, as described for intermediate II in Scheme I, provides the desired compound of Formula (I).

In order that this invention be more fully understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustrating embodiments of this invention, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way since, as recognized by one skilled in the art, particular reagents or conditions could be modified as needed for individual compounds. Starting materials used are either commercially available or easily prepared from commercially available materials by those skilled in the art.

Experimental Examples

Example 1: Synthesis of *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide

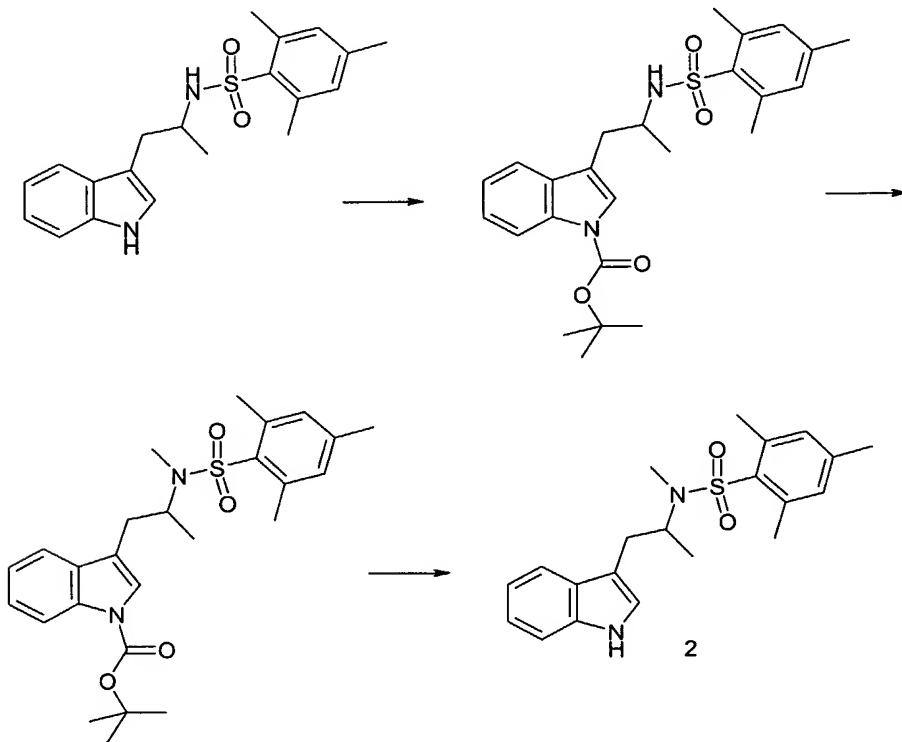


α -Methyl tryptamine (34.9 mg, 0.2 mmol) was placed in a 20 mL scintillation vial and 4 mL of CH₂Cl₂ was added. To this was added mesitylenesulfonyl chloride (43.7 mg, 0.2 mmol) and triethylamine (0.042 mL, 0.3 mmol). The homogeneous mixture was stirred for 14 hours. The

reaction mixture was placed directly onto a CH₂Cl₂ pre-washed NH₂/CBA-layered solid-phase extraction cartridge (1 g sorbent each, Varian Bond-elut) and pulled through by vacuum filtration. The cartridge was washed with two 3 mL portions of CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue purified by Prep-plate chromatography (silica gel, 1.0 mm plate, 50% EtOAc/hexane), providing 29.2 mg of the title compound (39% yield) as a white solid.

Resolution of the above racemate into enantiomers was achieved as follows: The racemate (19.0 mg, 0.05 mmol) was dissolved in 8 mL of a 10% isopropanol/hexane solution. 2.0 mL of this solution was injected onto an HPLC (column: Chiracel OD 1.0 mm, flowrate: 5 mL/min). The first eluting enantiomer was collected at 30.8 minutes and the second at 35.2 minutes. This cycle was repeated three more times to give 5.0 of the first eluting enantiomer (53% yield) and 5.5 mg of the second (58% yield).

Example 2: Synthesis of *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6,*N*-tetramethylbenzenesulfonamide

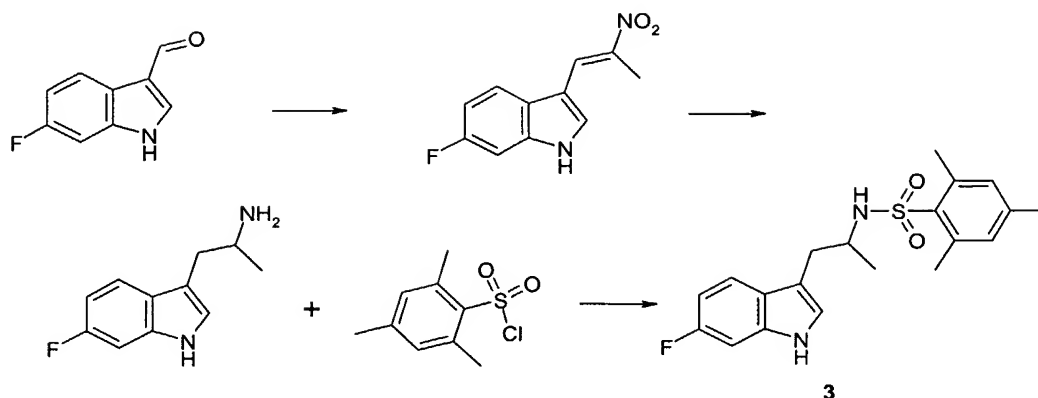


N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (400 mg, 1.12 mmol) (Example 1) was dissolved in 15 mL of acetonitrile. To this was added 4-dimethylaminopyridine (14.0 mg, 0.12 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (244 mg, 1.12 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo* and residue was dissolved in 20 mL of EtOAc. The organic phase was washed with two 20 mL portions of saturated ammonium chloride (NH₄Cl) solution and 20 mL of brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give 416 mg of 3-[2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)propyl]indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as an off-white solid (81% yield). ¹H NMR and LC-MS analysis indicated material of sufficient purity to carry on.

3-[2-(2,4,6-Trimethylbenzenesulfonylamino)propyl]indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (200 mg, 0.44 mmol) was placed in a 5 mL round-bottom flask and dissolved in 2 mL of DMF. To this was added K₂CO₃ (338 mg, 2.20 mmol) and methyl iodide (0.035 mL, 0.55 mmol). The reaction was heated at 50°C for 16 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with 15 mL of EtOAc. The organic phase was washed with four 10 mL portions of H₂O and one 10 mL portion of brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a 201 mg of 3-{2-[methyl-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)amino]propyl}indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a viscous oil (97% yield).

3-{2-[Methyl-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)amino]propyl}indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (100 mg, 0.21 mmol) was placed in a microwave tube and dissolved in dichloroethane. The solution was heated at 180°C for 20 minutes in three subsequent runs. TLC analysis indicated the formation of a more polar spot. The solution was applied directly to a prep-plate and purified (1.0 mm plate, 50% EtOAc/hexane) to give 29.8 mg of the title compound as a white solid (38% yield).

Example 3: *N*-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide



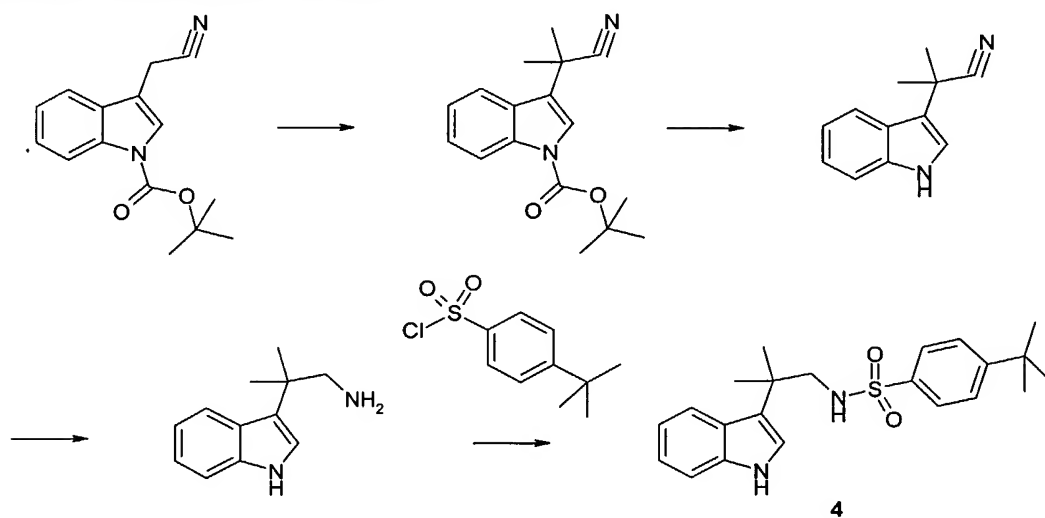
6-Fluoroindole-3-carboxaldehyde (206.8 mg, 1.27 mmol), ammonium acetate (245.0 mg, 3.18 mmol), and nitroethane (0.271 mL, 5.08 mmol) were placed in a scintillation vial. Acetic acid (0.21 mL) was added and the vial was heated with a heat gun until a homogeneous solution developed. The reaction vessel was placed in a sonicating bath set on maximum. After 10 minutes, the reaction became heterogenous. The vial was heated as previously described. This cycle was repeated until homogeneity persisted. The reaction vessel was sonicated for 14 hours. The reaction contents were diluted with 10 mL of CH₂Cl₂ and washed with 20 mL of H₂O. The organic phase was passed through a plug of silica and concentrated to give 243 mg of 6-fluoro-3-((*E*)-2-nitropropenyl)-1*H*-indole as a bright red powder (88% yield).

6-Fluoro-3-((*E*)-2-nitropropenyl)-1*H*-indole (101 mg, 0.46 mmol) was placed under nitrogen gas in a 10 mL round-bottom flask and 3 mL of dry THF was added. To this was added trimethylsilyl chloride (0.350 mL, 2.76 mmol) and 1 M BH₃/THF solution (2.76 mL, 2.76 mmol). The reaction stirred for 16 hours. TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. MeOH was added dropwise to quench the residual BH₃. When gas evolution ceased, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to an oily residue. 5 mL of MeOH was added and the mixture concentrated *in vacuo* again. This cycle was completed 4 times to provide 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylamine. ¹H NMR and LC-MS indicated amine product of sufficient purity to carry on.

2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylamine (77.8 mg, 0.46 mmol) was suspended in 5 mL of CH₂Cl₂. Triethylamine (0.145 mL, 1.04 mmol) was added and the amine was fully dissolved. To this was added mesitylenesulfonyl chloride (135 mg, 0.62 mmol) and the

reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was placed directly onto a CH_2Cl_2 pre-washed NH_2/CBA -layered solid-phase extraction cartridge (1 g sorbent each, Varian Bond-elut) and pulled through via vacuum filtration. The cartridge was washed with two 3 mL portions of CH_2Cl_2 . The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue purified by Prep-plate chromatography (silica gel, 1.0 mm plate, 50% EtOAc/hexane). Purification yielded 37.9 mg of the title compound (22% yield) as a white solid.

Example 4: Synthesis of 4-*tert*-butyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropyl]benzenesulfonamide



10

NaH 60% dispersion (600 mg, 15 mmol) was placed in a dry flask under nitrogen. The gray solid was washed with three 20 mL portions of hexanes. To this was added 20 mL of dry DMSO and 20 mL of THF. The flask was then cooled in an ice bath. To this mixture was added 3-cyanomethylindole-1-carboxylic acid-*tert*-butyl ester (2.56 g, 10.0 mL) in 5 mL of THF. The mixture was allowed to warm to room temperature over the period of 1 hour. The flask was then re-cooled and MeI (0.934 mL, 15.0 mmol) was added dropwise. The reaction mixture stirred for 1 hour. TLC analysis indicated complete consumption of starting material. The reaction was quenched with water, diluted with 50 mL of ether, and washed with 50 mL of brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Chromatography (0-10% ether/hexanes) provided 0.883 g of 3-(cyanodimethylmethyl)indole-1-carboxylic acid-*tert*-butyl ester (31% yield) and 0.341 g of 3-(cyanomethylmethyl)indole-1-carboxylic acid-*tert*-butyl ester (13%).

15

20

3-(Cyanodimethylmethyl)indole-1-carboxylic acid-*tert*-butyl ester (0.883 g, 3.12 mmol) was dissolved in 5 mL of EtOAc. To this was added 5 drops of concentrated hydrochloric acid. The reaction stirred for 2 hours, then the solvent was removed *in vacuo* to give 0.517 g of 2-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropionitrile (75% yield) as a clear oil.

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methylpropionitrile (0.375g, 2.03 mmol) was dissolved in 10 mL of dry ether and the mixture was cooled in an ice bath. To this was added lithium aluminum hydride (LiAlH₄) (0.310 g, 8.14 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred for 1 hour. TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. The reaction was quenched with 20 mL of saturated ammonium chloride solution and the mixture was diluted with 30 mL of EtOAc. The organic phase was washed with 20 mL of brine. The resulting organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated to give 0.173 g of 2-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropylamine (46% yield).

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methylpropylamine (50 mg, 0.27 mmol), triethylamine (0.096 mL, 0.78 mmol), and 4-*tert*-butylphenylsulfonyl chloride were added to 2 mL of CH₂Cl₂. The reaction was stirred overnight and was placed directly onto a CH₂Cl₂ pre-washed NH₂/CBA-layered solid-phase extraction cartridge (1 g sorbent each, Varian Bond-elut) and pulled through via vacuum filtration. The cartridge was washed with two 3 mL portions of CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue purified by Prep-plate chromatography (50% EtOAc/hexane). Purification yielded 12.2 mg of the title compound (12% yield).

Assessment of Biological Properties

Compounds of the invention were evaluated for binding to the steroid receptor by a fluorescence polarization competitive binding assay. Detailed descriptions for preparation of recombinant glucocorticoid receptor (GR) complex used in the assay is described in U.S. Patent Application Publication No. US 2003/0017503, filed May 20, 2002, and the corresponding U.S. provisional application No. 60/291,877, filed May 18, 2001, each of which is incorporated herein by reference in its entirety. Preparation of the tetramethyl rhodamine (TAMRA)-labeled dexamethasone probe was accomplished using a standard literature procedure (M. Pons *et al.*, J. Steroid Biochem., 1985, 22, pp. 267-273).

A. Glucocorticoid Receptor Competitive Binding Assay

Step 1. Characterization of the Fluorescent Probe

The wavelengths for maximum excitation and emission of the fluorescent probe should first be measured. An example of such a probe is rhodamine (TAMRA)-labeled dexamethasone.

The affinity of the probe for the steroid receptor was then determined in a titration experiment. The fluorescence polarization value of the probe in assay buffer was measured on an SLM-8100 fluorometer using the excitation and emission maximum values described above.

10 Aliquots of expression vector lysate were added and fluorescence polarization was measured after each addition until no further change in polarization value was observed. Non-linear least squares regression analysis was used to calculate the dissociation constant of the probe from the polarization values obtained for lysate binding to the probe.

15 *Step 2. Screening for Inhibitors of Probe Binding*

This assay uses fluorescence polarization (FP) to quantitate the ability of test compounds to compete with tetramethyl rhodamine (TAMRA)-labeled dexamethasone for binding to a human glucocorticoid receptor (GR) complex prepared from an insect expression system. The assay buffer was: 10 mM TES, 50 mM KCl, 20 mM $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.5 mM EDTA, 0.04% w/v

20 CHAPS, 10% v/v glycerol, 1 mM dithiothreitol, pH 7.4. Test compounds were dissolved to 1 mM in neat DMSO and then further diluted to 10x assay concentration in assay buffer supplemented with 10% v/v DMSO. Test compounds were serially diluted at 10x assay concentrations in 10% DMSO-containing buffer in 96-well polypropylene plates. Binding reaction mixtures were prepared in 96-well black Dynex microtiter plates by sequential addition

25 of the following assay components to each well: 15 μL of 10x test compound solution, 85 μL of GR-containing baculovirus lysate diluted 1:170 in assay buffer, and 50 μL of 15 nM TAMRA-labeled dexamethasone. Positive controls were reaction mixtures containing no test compound; negative controls (blanks) were reaction mixtures containing 0.7 μM to 2 μM dexamethasone. The binding reactions were incubated for 1 hour at room temperature and then read for

30 fluorescence polarization in the LJM Analyst set to 550 nm excitation and 580 nm emission, with the Rhodamine 561 dichroic mirror installed. IC_{50} values were determined by iterative non-linear curve fitting of the FP signal data to a 4-parameter logistic equation.

Compounds found to bind to the glucocorticoid receptor may be evaluated for binding to the progesterone receptor (PR), estrogen receptor (ER), and mineralocorticoid receptors to evaluate the compound's selectivity for GR. The protocols for PR and MR are identical to the above GR method, with the following exceptions: PR insect cell lysate is diluted 1:7.1 and MR lysate diluted 1:9.4. PR probe is TAMRA-labeled mifepristone, used at a final concentration of 5 nM in the assay, and the negative controls (blanks) were reactions containing mifepristone at 0.7 μ M to 2 μ M.

10 The ER protocol is similar to the above protocols, but uses PanVera kit receptor, fluorescein-labeled probe. The assay components are made in the same volumes as above, to produce final assay concentrations for ER of 15 nM and ES2 probe of 1 nM. In addition, the component order of addition is modified from the above assays: probe is added to the plate first, followed by receptor and test compound. The plates are read in the LJI Analyst set to 485 nm excitation and 530 nm emission, with the Fluorescein 505 dichroic mirror installed.

Compounds found to bind to the glucocorticoid receptor may be evaluated for dissociation of transactivation and transrepression by assays cited in the Background of the Invention (C.M. Bamberger and H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3) 6-9) or by the assays described below.

B. Glucocorticoid Receptor Cell Assays

1. Induction of Aromatase in Fibroblasts (Cell Assay for Transactivation)

Dexamethasone, a synthetic ligand to the glucocorticoid receptor (GR), induces expression of aromatase in human foreskin fibroblast cells. The activity of aromatase is measured by the conversion of testosterone to estradiol in culture media. Compounds that exhibit binding to GR are evaluated for their ability to induce aromatase activity in human foreskin fibroblasts.

Human foreskin fibroblast cells (ATCC Cat. No. CRL-2429, designation CCD112SK) are plated on 96 well plates at 50,000 cells per well 5 days before use, in Iscove's Modified Dulbecco's Media (GibcoBRL Life Technologies Cat No. 12440-053) supplemented with 10% charcoal filtered FBS (Clonotech Cat No. SH30068) and Gentamycin (GibcoBRL Life

Technologies Cat. No. 15710-064). On the day of the experiment, the media in the wells is replaced with fresh media. Cells are treated with test compounds to final concentrations of 10^{-5} M to 10^{-8} M, and testosterone to a final concentration of 300 ng/mL. Each well has a total volume of 100 μ L. Samples are made in duplicates. Control wells include: (a) wells that receive testosterone only, and (b) wells that receive testosterone plus 2 μ M of dexamethasone to provide maximum induction of aromatase. Plates are incubated at 37°C overnight (15 to 18 hours), and supernatants are harvested at the end of incubation. Estradiol in the supernatant is measured using ELISA kits for estradiol (made by ALPCO, obtained from American Laboratory Products Cat. No. 020-DR-2693) according to the manufacture's instruction. The amount of estradiol is inversely proportional to the ELISA signals in each well. The extent of aromatase induction by test compounds is expressed as a relative percentage to dexamethasone. EC₅₀ values of test compounds are derived by non-linear curve fitting.

2. Inhibition of IL-6 Production in Fibroblasts (Cell Assay for Transrepression)

Human foreskin fibroblast cells produce IL-6 in response to stimulation by pro-inflammatory cytokine IL-1. This inflammatory response, as measured by the production of IL-6, can be effectively inhibited by dexamethasone, a synthetic ligand to the glucocorticoid receptor (GR). Compounds that exhibit binding to GR are evaluated for their ability to inhibit IL-6 production in human foreskin fibroblasts.

Human foreskin fibroblast cells (ATCC Cat. No. CRL-2429) are plated on 96 well plates at 5,000 cells per well the day before use, in Iscove's Modified Dulbecco's Media (GibcoBRL Life Technologies Cat. No. 12440-053) supplemented with 10% charcoal filtered FBS (Clonetechn Cat. No. SH30068) and Gentamycin (GibcoBRL Life Technologies Cat. No. 15710-064). On the next day, media in the wells is replaced with fresh media. Cells are treated with IL-1 (rhIL-1 α , R&D Systems Cat. No. 200-LA) to a final concentration of 1 ng/mL, and with test compounds to final concentrations of 10^{-5} M to 10^{-8} M, in a total volume of 200 μ L per well. Samples are done in duplicates. Background control wells do not receive test compounds or IL-1. Positive control wells receive IL-1 only and represent maximum (or 100%) amount of IL-6 production. Plates are incubated at 37°C overnight (15 to 18 hours), and supernatants are harvested at the end of incubation. IL-6 levels in the supernatants are determined by the ELISA kits for IL-6 (MedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria, Cat. No. BMS213TEN)

according to manufacture's instructions. The extent of inhibition of IL-6 by test compounds is expressed in percentage relative to positive controls. IC₅₀ values of test compounds are derived by non-linear curve fitting.

- 5 Evaluation of agonist or antagonist activity of compounds binding to the glucocorticoid receptor may be determined by any of the assays.

3. Modulation of Tyrosine Aminotransferase (TAT) Induction in Rat Hepatoma Cells

- 10 Testing of compounds for agonist or antagonist activity in induction of tyrosine aminotransferase (TAT) in rat hepatoma cells.

- 15 H4-II-E-C3 cells were incubated overnight in 96 well plates (20,000 cells/100 μ L/well) in MEM medium containing 10% heat inactivated FBS and 1% nonessential amino acids. On the next day, cells were stimulated with the indicated concentrations of dexamethasone or test compound (dissolved in DMSO, final DMSO concentration 0.2%) for 18 hours. Control cells were treated with 0.2% DMSO. After 18 hours, the cells were lysed in a buffer containing 0.1% Triton X-100 and the TAT activity was measured in a photometric assay using tyrosine and alpha-ketoglutarate as substrates.

- 20 For measuring antagonist activity, the hepatoma cells were pre-stimulated by addition of dexamethasone (concentration ranges from 3×10^{-9} M to 3×10^{-8} M) shortly before the test compound was applied to the cells. The steroidal non-selective GR/PR antagonist mifepristone was used as control.

25 *4. Modulation of MMTV-Luc Induction in HeLa Cells*

Testing of compounds for agonist or antagonist activity in stimulation of MMTV-(mouse mammary tumor virus) promoter in HeLa cells.

- 30 HeLa cells were stably co-transfected with the pHHLuc-plasmid containing a fragment of the MMTV-LTR (-200 to +100 relative to the transcription start site) cloned in front of the luciferase gene (Norden, 1988) and the pcDNA3.1 plasmid (Invitrogen) constitutively

expressing the resistance for the selective antibiotic GENETICIN®. Clones with best induction of the MMTV-promoter were selected and used for further experiments.

Cells were cultured overnight in DMEM medium without phenol red, supplemented with 3% CCS (charcoal treated calf serum) and then transferred to 96 well plates (15,000 cells/100 μ L/well). On the next day, activation of the MMTV-promoter was stimulated by addition of test compound or dexamethasone dissolved in DMSO (final concentration 0.2%). Control cells were treated with DMSO only. After 18 hours, the cells were lysed with cell lysis reagent (Promega, Cat. No. E1531), luciferase assay reagent (Promega, Cat. No. E1501) was added and the glow luminescence was measured using a luminometer (BMG, Offenburg).

For measuring antagonist activity, the MMTV-promoter was pre-stimulated by adding dexamethasone (3×10^{-9} M to 3×10^{-8} M) shortly before the test compound was applied to the cells. The steroidal non-selective GR/PR antagonist mifepristone was used as control.

15

5. Modulation of IL-8 Production in U937 Cells

Testing of compounds for agonist or antagonist activity in GR-mediated inhibition of LPS-induced IL-8 secretion in U-937 cells.

U-937 cells were incubated for 2 to 4 days in RPMI1640 medium containing 10% CCS (charcoal treated calf serum). The cells were transferred to 96 well plates (40,000 cells/100 μ L/well) and stimulated with 1 μ g/mL LPS (dissolved in PBS) in the presence or absence of dexamethasone or test compound (dissolved in DMSO, final concentration 0.2%). Control cells were treated with 0.2% DMSO. After 18 hours, the IL-8 concentration in the cell supernatant was measured by ELISA, using the "OptEIA human IL-8 set" (Pharmingen, Cat. No. 2654KI).

For measuring antagonist activity, the LPS-induced IL-8 secretion was inhibited by adding dexamethasone (3×10^{-9} M to 3×10^{-8} M) shortly before the test compound was applied to the cells. The steroidal non-selective GR/PR antagonist mifepristone was used as control.

6. Modulation of ICAM-Luc Expression in HeLa Cells

Testing of compounds for agonist or antagonist activity in inhibition of TNF-alpha-induced activation of the ICAM-promoter in HeLa cells.

- 5 HeLa cells were stably co-transfected with a plasmid containing a 1.3 kb fragment of the human ICAM-promoter (-1353 to -9 relative to the transcription start site, Ledebur and Parks, 1995) cloned in front of the luciferase gene and the pcDNA3.1 plasmid (Invitrogen) which constitutively expresses the resistance for the antibiotic GENETICIN®. Clones with best induction of the ICAM-promoter were selected and used for further experiments. Cells were
- 10 transferred to 96 well plates (15,000 cells/100 µL/well) in DMEM medium supplemented with 3% CCS. On the following day the activation of the ICAM-promoter was induced by addition of 10 ng/mL recombinant TNF-alpha (R&D System, Cat. No. 210-TA). Simultaneously the cells were treated with the test compound or dexamethasone (dissolved in DMSO, final concentration 0.2%). Control cells were treated with DMSO only. After 18 hours, the cells
- 15 were lysed with cell lysis reagent (Promega, Cat. No. E1531), luciferase assay reagent (Promega, Cat. No. E1501) was added and glow luminescence was measured using a luminometer (BMG, Offenburg).

- For measuring antagonist activity, the TNF-alpha-induced activation of the ICAM-promoter
- 20 was inhibited by adding dexamethasone (3×10^{-9} M to 3×10^{-8} M) shortly before the test compound was applied to the cells. The steroidal non-selective GR/PR antagonist mifepristone was used as control.

- In general, the preferred potency range in the above assays is between 0.1 nM and 10 µM, the
- 25 more preferred potency range is 0.1 nM to 1 µM, and the most preferred potency range is 0.1 nM to 100 nM.

- Representative compounds of the invention have been tested and have shown activity as modulators of the glucocorticoid receptor function in one or more of the above assays. For
- 30 example, the following compounds of the invention have demonstrated potent activity (100 nM or less) in the GR binding assay:

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

5 *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide;

4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

10

N-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[1-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide; and

15 *N*-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide.

In addition, the following compound of the invention has been tested and has shown activity as an agonist of the glucocorticoid receptor function in one or more of the above assays:

20 *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide.

Furthermore, the following compounds of the invention have been tested and have shown activity as antagonists of the glucocorticoid receptor function in one or more of the above assays:

25

2-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-6-methylbenzenesulfonamide;

2,6-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

30 2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide; and

4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide.

5 The invention also provides methods of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient comprising administering to the patient a compound according to the invention. If the purpose of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient is to treat a disease-state or condition, the administration preferably comprises a therapeutically or pharmaceutically effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention. If the purpose of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient is for a diagnostic or
10 other purpose (e.g., to determine the patient's suitability for therapy or sensitivity to various sub-therapeutic doses of the compounds according to the invention), the administration preferably comprises an effective amount of a compound according to the invention, that is, the amount necessary to obtain the desired effect or degree of modulation.

15 Methods of Therapeutic Use

As pointed out above, the compounds of the invention are useful in modulating the glucocorticoid receptor function. In doing so, these compounds have therapeutic use in treating disease-states and conditions mediated by the glucocorticoid receptor function or that would benefit from modulation of the glucocorticoid receptor function.

20

As the compounds of the invention modulate the glucocorticoid receptor function, they have very useful anti-inflammatory and antiallergic, immune-suppressive, and anti-proliferative activity and they can be used in patients as drugs, particularly in the form of pharmaceutical compositions as set forth below, for the treatment of disease-states and conditions.

25

The agonist compounds according to the invention can be used in patients as drugs for the treatment of the following disease-states or indications that are accompanied by inflammatory, allergic, and/or proliferative processes:

- 30 (i) Lung diseases: chronic, obstructive lung diseases of any genesis, particularly bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD); adult respiratory distress syndrome (ARDS); bronchiectasis; bronchitis of various genesis; all forms of restrictive

lung diseases, particularly allergic alveolitis; all forms of lung edema, particularly toxic lung edema; all forms of interstitial lung diseases of any genesis, e.g., radiation pneumonitis; and sarcoidosis and granulomatoses, particularly Boeck disease;

- 5 (ii) Rheumatic diseases or autoimmune diseases or joint diseases: all forms of rheumatic diseases, especially rheumatoid arthritis, acute rheumatic fever, and polymyalgia rheumatica; reactive arthritis; rheumatic soft tissue diseases; inflammatory soft tissue diseases of other genesis; arthritic symptoms in degenerative joint diseases (arthroses); traumatic arthritis; collagenoses of any genesis, e.g., systemic lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis, dermatomyositis, Sjögren syndrome, Still disease, and Felty syndrome;
- 10
- 15 (iii) Allergic diseases: all forms of allergic reactions, e.g., angioneurotic edema, hay fever, insect bites, allergic reactions to drugs, blood derivatives, contrast agents, etc., anaphylactic shock (anaphylaxis), urticaria, angioneurotic edema, and contact dermatitis;
- 20 (iv) Vasculitis diseases: panarteritis nodosa, polyarteritis nodosa, arteritis temporalis, Wegner granulomatosis, giant cell arthritis, and erythema nodosum;
- 25 (v) Dermatological diseases: atopic dermatitis, particularly in children; psoriasis; pityriasis rubra pilaris; erythematous diseases triggered by various noxa, e.g., rays, chemicals, burns, etc.; bullous dermatoses; diseases of the lichenoid complex; pruritus (e.g., of allergic genesis); seborrheic dermatitis; rosacea; pemphigus vulgaris; erythema multiforme exudativum; balanitis; vulvitis; hair loss, such as occurs in alopecia areata; and cutaneous T cell lymphomas;
- 30 (vi) Renal diseases: nephrotic syndrome; and all types of nephritis, e.g., glomerulonephritis;
- 30 (vii) Hepatic diseases: acute liver cell disintegration; acute hepatitis of various genesis, e.g., viral, toxic, drug-induced; and chronically aggressive and/or chronically intermittent hepatitis;

- (viii) Gastrointestinal diseases: inflammatory bowel diseases, e.g., regional enteritis (Crohn disease), colitis ulcerosa; gastritis; peptic esophagitis (refluxoesophagitis); and gastroenteritis of other genesis, e.g., nontropical sprue;
- 5 (ix) Proctological diseases: anal eczema; fissures; hemorrhoids; and idiopathic proctitis;
- (x) Eye diseases: allergic keratitis, uveitis, or iritis; conjunctivitis; blepharitis; neuritis nervi optici; choroiditis; and sympathetic ophthalmia;
- 10 (xi) Diseases of the ear, nose, and throat (ENT) area: allergic rhinitis or hay fever; otitis externa, e.g., caused by contact eczema, infection, etc.; and otitis media;
- (xii) Neurological diseases: brain edema, particularly tumor-related brain edema; multiple sclerosis; acute encephalomyelitis; meningitis; acute spinal cord injury; stroke; and various forms of seizures, e.g., nodding spasms;
- 15 (xiii) Blood diseases: acquired hemolytic anemia; and idiopathic thrombocytopenia;
- 20 (xiv) Tumor diseases: acute lymphatic leukemia; malignant lymphoma; lymphogranulomatoses; lymphosarcoma; extensive metastases, particularly in mammary, bronchial, and prostatic carcinoma;
- (xv) Endocrine diseases: endocrine ophthalmopathy; endocrine orbitopathia; thyrotoxic crisis; Thyroiditis de Quervain; Hashimoto thyroiditis; Morbus Basedow; granulomatous thyroiditis; struma lymphomatosa; and Grave disease;
- 25 (xvi) Organ and tissue transplantations and graft-versus-host diseases;
- 30 (xvii) Severe states of shock, e.g., septic shock, anaphylactic shock, and systemic inflammatory response syndrome (SIRS);

- (xviii) Substitution therapy in: congenital primary adrenal insufficiency, e.g., adrenogenital syndrome; acquired primary adrenal insufficiency, e.g., Addison disease, autoimmune adrenalitis, post-infection, tumors, metastases, etc.; congenital secondary adrenal insufficiency, e.g., congenital hypopituitarism; and acquired secondary adrenal insufficiency, e.g., post-infection, tumors, metastases, etc.;
- (xix) Pain of inflammatory genesis, e.g., lumbago; and
- (xx) various other disease-states or conditions including type I diabetes (insulin-dependent diabetes), osteoarthritis, Guillain-Barre syndrome, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer disease, acute and chronic pain, atherosclerosis, reperfusion injury, bone resorption diseases, congestive heart failure, myocardial infarction, thermal injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, and granulocyte transfusion.

In addition, the compounds according to the invention can be used for the treatment of any other disease-states or conditions not mentioned above which have been treated, are treated, or will be treated with synthetic glucocorticoids (see, e.g., H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Fundamentals, Pharmacology, and Therapeutic Guidelines], Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998, which is hereby incorporated by reference in its entirety). Most or all of the indications (i) through (xx) mentioned above are described in detail in H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien.

Furthermore, the compounds of the invention can also be used to treat disorders other than those listed above or mentioned or discussed herein, including in the Background of the Invention.

The antagonist compounds according to the invention, whether full antagonists or partial antagonists, can be used in patients as drugs for the treatment of the following disease-states or indications, without limitation: type II diabetes (non-insulin-dependent diabetes); obesity; cardiovascular diseases; hypertension; arteriosclerosis; neurological diseases, such as psychosis

and depression; adrenal and pituitary tumors; glaucoma; and Cushing syndrome based on an ACTH-secreting tumor like pituitary adenoma. In particular, the compounds of the invention are useful for treating obesity and all disease-states and indications related to a deregulated fatty acids metabolism such as hypertension, atherosclerosis, and other cardiovascular diseases.

- 5 Using the compounds of the invention that are GR antagonists, it should be possible to antagonize both the carbohydrate metabolism and fatty acids metabolism. Thus, the antagonist compounds of the invention are useful in treating all disease-states and conditions that involve increased carbohydrate, protein, and lipid metabolism and would include disease-states and conditions leading to catabolism like muscle frailty (as an example of protein metabolism).

10

Methods of Diagnostic Use

- The compounds of the invention may also be used in diagnostic applications and for commercial and other purposes as standards in competitive binding assays. In such uses, the compounds of the invention may be used in the form of the compounds themselves or they may
- 15 be modified by attaching a radioisotope, luminescence, fluorescent label or the like in order to obtain a radioisotope, luminescence, or fluorescent probe, as would be known by one of skill in the art and as outlined in Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6th Edition, R.P. Haugland (ed.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (ed.), San Diego: Academic Press,
- 20 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E.C. Hulme (ed.), Oxford: IRL Press, 1992, each of which is hereby incorporated by reference in their entireties.

General Administration and Pharmaceutical Compositions

- When used as pharmaceuticals, the compounds of the invention are typically administered in
- 25 the form of a pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared using procedures well known in the pharmaceutical art and comprise at least one compound of the invention. The compounds of the invention may also be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the compounds of the invention, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments,
- 30 provide increased dissolution or dispersion, increased inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like. The compounds according to the invention may be used on their own or in conjunction with other active substances according to the invention, optionally also in

conjunction with other pharmacologically active substances. In general, the compounds of this invention are administered in a therapeutically or pharmaceutically effective amount, but may be administered in lower amounts for diagnostic or other purposes.

- 5 In particular, the compounds of the invention are useful in combination with glucocorticoids or corticosteroids. As pointed out above, standard therapy for a variety of immune and inflammatory disorders includes administration of corticosteroids, which have the ability to suppress immunologic and inflammatory responses. (A.P. Truhan *et al.*, *Annals of Allergy*, 1989, 62, pp. 375-391; J.D. Baxter, *Hospital Practice*, 1992, 27, pp. 111-134; R.P. Kimberly, 10 *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1992, 4, pp. 325-331; M.H. Weisman, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, pp. 183-190; W. Sterry, *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, 284 (Suppl.), pp. S27-S29). While therapeutically beneficial, however, the use of corticosteroids is associated with a number of side effects, ranging from mild to possibly life threatening, especially with prolonged and/or high dose steroid usage. Accordingly, methods and compositions that enable the use of a lower 15 effective dosage of corticosteroids (referred to as the "steroid sparing effect") would be highly desirable to avoid unwanted side effects. The compounds of the invention provide such a steroid sparing effect by achieving the desired therapeutic effect while allowing the use of lower doses and less frequent administration of glucocorticoids or corticosteroids.
- 20 Administration of the compounds of the invention, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out using any of the accepted modes of administration of pharmaceutical compositions. Thus, administration can be, for example, orally, buccally (e.g., sublingually), nasally, parenterally, topically, transdermally, vaginally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as, 25 for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The pharmaceutical compositions will generally include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical 30 agents, carriers, adjuvants, diluents, vehicles, or combinations thereof. Such pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or additives as well as methods of making pharmaceutical compositions for various modes or administration are well-known to those of skill in the art.

The state of the art is evidenced, e.g., by Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; each of which is incorporated herein by reference in their entireties to better describe the state of the art.

As one of skill in the art would expect, the forms of the compounds of the invention utilized in a particular pharmaceutical formulation will be selected (e.g., salts) that possess suitable physical characteristics (e.g., water solubility) that is required for the formulation to be efficacious.

Pharmaceutical compositions suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a compound of the present invention in a flavored base, usually sucrose, and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the compound in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration comprise sterile aqueous preparations of a compound of the present invention. These preparations are preferably administered intravenously, although administration can also be effected by means of subcutaneous, intramuscular, or intradermal injection. Injectable pharmaceutical formulations are commonly based upon injectable sterile saline, phosphate-buffered saline, oleaginous suspensions, or other injectable carriers known in the art and are generally rendered sterile and isotonic with the blood. The injectable pharmaceutical formulations may therefore be provided as a sterile injectable solution or suspension in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, including 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, isotonic sodium chloride solution, fixed oils such as synthetic mono- or diglycerides, fatty acids such as oleic acid, and the like. Such injectable pharmaceutical formulations are formulated according to the known art using suitable dispersing or setting agents and suspending agents. Injectable compositions will generally contain from 0.1 to 5% w/w of a compound of the invention.

- Solid dosage forms for oral administration of the compounds include capsules, tablets, pills, powders, and granules. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition containing a compound(s) of the invention is formed by the incorporation of any of the normally employed excipients, such as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, 5 lactose, starch, pregelatinized starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose ether derivatives, glucose, gelatin, sucrose, citrate, propyl gallate, and the like. Such solid pharmaceutical formulations may include formulations, as are well known in the art, to provide prolonged or sustained delivery of the drug to the gastrointestinal tract by any number of mechanisms, which include, but are not limited to, pH sensitive release from the dosage form 10 based on the changing pH of the small intestine, slow erosion of a tablet or capsule, retention in the stomach based on the physical properties of the formulation, bioadhesion of the dosage form to the mucosal lining of the intestinal tract, or enzymatic release of the active drug from the dosage form.
- 15 Liquid dosage forms for oral administration of the compounds include emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs, optionally containing pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like. These compositions can also contain additional adjuvants such as wetting, emulsifying, suspending, sweetening, flavoring, and perfuming agents.
- 20 Topical dosage forms of the compounds include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants, eye ointments, eye or ear drops, impregnated dressings and aerosols, and may contain appropriate conventional additives such as preservatives, solvents to assist drug penetration and emollients in ointments and creams. Topical application 25 may be once or more than once per day depending upon the usual medical considerations. Furthermore, preferred compounds for the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles. The formulations may also contain compatible conventional carriers, such as cream or ointment bases and ethanol or oleyl alcohol for lotions. Such carriers may be present as from about 1% up to about 98% of the formulation, 30 more usually they will form up to about 80% of the formulation.

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal administration can be presented as discrete patches adapted to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. Such patches suitably contain a compound of the invention in an optionally buffered, aqueous solution, dissolved and/or dispersed in an adhesive, or dispersed in a polymer. A suitable concentration of the active compound is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%.

For administration by inhalation, the compounds of the invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray from a pump spray device not requiring a propellant gas or from a pressurized pack or a nebulizer with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, tetrafluoroethane, heptafluoropropane, carbon dioxide, or other suitable gas. In any case, the aerosol spray dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount so that the resulting metered dose inhaler (MDI) is used to administer the compounds of the invention in a reproducible and controlled way. Such inhaler, nebulizer, or atomizer devices are known in the art, for example, in PCT International Publication Nos. WO 97/12687 (particularly Figure 6 thereof, which is the basis for the commercial RESPIMAT® nebulizer); WO 94/07607; WO 97/12683; and WO 97/20590, to which reference is hereby made and each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

Rectal administration can be effected utilizing unit dose suppositories in which the compound is admixed with low-melting water-soluble or insoluble solids such as fats, cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights, or fatty acid esters of polyethylene glycols, or the like. The active compound is usually a minor component, often from about 0.05 to 10% by weight, with the remainder being the base component.

In all of the above pharmaceutical compositions, the compounds of the invention are formulated with an acceptable carrier or excipient. The carriers or excipients used must, of course, be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the

composition and must not be deleterious to the patient. The carrier or excipient can be a solid or a liquid, or both, and is preferably formulated with the compound of the invention as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compound. Such carriers or excipients include inert fillers or diluents, binders, lubricants, disintegrating agents, solution retardants, resorption accelerators, absorption agents, and coloring agents. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or β -lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Lubricants include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.001 mg to about 15 mg/kg of body weight per day of a compound of the invention; preferably, from about 0.1 mg to about 10 mg/kg of body weight per day; and most preferably, from about 0.1 mg to about 1.5 mg/kg of body weight per day. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 0.07 mg to about 1050 mg per day of a compound of the invention, preferably from about 7.0 mg to about 700 mg per day, and most preferably from about 7.0 mg to about 105 mg per day. Some degree of routine dose optimization may be required to determine an optimal dosing level and pattern.

Pharmaceutically acceptable carriers and excipients encompass all the foregoing additives and the like.

Examples of Pharmaceutical Formulations

A. TABLETS	
Component	Amount per tablet (mg)
active substance	100
lactose	140
corn starch	240
polyvinylpyrrolidone	15
magnesium stearate	5
TOTAL	500

The finely ground active substance, lactose, and some of the corn starch are mixed together.

- 5 The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B. TABLETS	
Component	Amount per tablet (mg)
active substance	80
lactose	55
corn starch	190
polyvinylpyrrolidone	15
magnesium stearate	2
microcrystalline cellulose	35
sodium-carboxymethyl starch	23
TOTAL	400

10

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose, and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium-

carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

C. COATED TABLETS	
Component	Amount per tablet (mg)
active substance	5
lactose	30
corn starch	41.5
polyvinylpyrrolidone	3
magnesium stearate	0.5
TOTAL	90

- 5 The active substance, corn starch, lactose, and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is pushed through a screen with a 1 mm mesh size, dried at about 45°C and the granules are then passed through the same screen. After the magnesium stearate has been mixed in, convex tablet cores with a diameter of 6 mm are compressed in a tablet-making machine. The tablet cores thus produced are coated in known
10 manner with a covering consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

D. CAPSULES	
Component	Amount per capsule (mg)
active substance	50
corn starch	268.5
magnesium stearate	1.5
TOTAL	320

- The substance and corn starch are mixed and moistened with water. The
15 moist mass is screened and dried. The dry granules are screened and mixed with magnesium stearate. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

E. AMPOULE SOLUTION	
Component	Amount per ampoule
active substance	50 mg
sodium chloride	50 mg
water for inj.	5 mL

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then
 5 sterilized and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg, and 50 mg of active substance.

F. SUPPOSITORIES	
Component	Amount per suppository (mg)
active substance	50
solid fat	1650
TOTAL	1700

The hard fat is melted. At 40°C, the ground active substance is homogeneously dispersed
 10 therein. The mixture is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository molds.

G. METERING AEROSOL	
Component	Amount
active substance	0.005
sorbitan trioleate	0.1
monofluorotrichloromethane and difluorodichloromethane (2:3)	to 100

The suspension is transferred into a conventional aerosol container with a metering valve. Preferably, 50 µL of suspension are delivered per spray. The active substance may also be
 15 metered in higher doses if desired (e.g., 0.02% by weight).

H. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	1.0 mg
lactose monohydrate	to 25 mg

I. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	2.0 mg
lactose monohydrate	to 25 mg

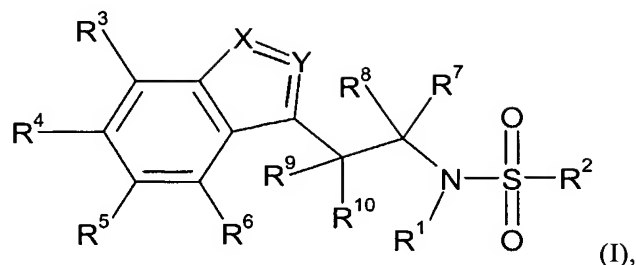
J. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	1.0 mg
lactose monohydrate	to 5 mg

K. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	2.0 mg
lactose monohydrate	to 5 mg

- 5 In Examples H, I, J, and K, the powder for inhalation is produced in the usual way by mixing the individual ingredients together.

We Claim:

1. A compound of Formula (I)



wherein:

R^1 is hydrogen or is C_1 - C_5 alkyl, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, hydroxy, halogen, or oxo;

R^2 is C_1 - C_5 alkyl, carbocycle, aryl, or heteroaryl group, each optionally substituted with one to five substituent groups,

wherein each substituent group of R^2 is independently C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C_1 - C_5 alkoxy, C_2 - C_5 alkenyloxy, C_2 - C_5 alkynyloxy, aryloxy, acyl, C_1 - C_5 alkoxycarbonyl, C_1 - C_5 alkanoyloxy, aminocarbonyl, C_1 - C_5 alkylaminocarbonyl, C_1 - C_5 dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C_1 - C_5 alkylaminocarbonyloxy, C_1 - C_5 dialkylaminocarbonyloxy, C_1 - C_5 alkanoylamino, C_1 - C_5 alkoxycarbonylamino, C_1 - C_5 alkylsulfonylamino, C_1 - C_5 alkylaminosulfonyl, C_1 - C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C_1 - C_5 alkyl or aryl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C_1 - C_5 alkyl; or C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

wherein each substituent group of R^2 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, C_1 - C_5 alkoxy,

halogen, hydroxy, oxo, cyano, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl,

R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are each independently hydrogen or C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₅ alkyl; or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl;

R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen or C₁-C₅ alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R⁷ and R⁸ is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl; or ureido wherein either

nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₅ alkyl; or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein each substituent group of R⁷ and R⁸ is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

R⁹ and R¹⁰ are each hydrogen or C₁-C₅ alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R⁹ and R¹⁰ is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, acyl, C₁-C₅ alkoxycarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloxy, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyloxy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoxycarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl; or ureido wherein either nitrogen atom is optionally independently substituted with C₁-C₅ alkyl; or C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein each substituent group of R⁹ and R¹⁰ is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

X is a CH₂ group optionally substituted with one or two substituent groups or an NH group optionally substituted with one substituent group if no optional bond to X is present, or

is a CH group optionally substituted with one substituent group or an N if an optional bond to X is present; and

Y is a CH₂ group optionally substituted with one or two substituent groups or an NH group optionally substituted with one substituent group if no optional bond to Y is present, or

is a CH group optionally substituted with one substituent group or an N if an optional bond to Y is present,

wherein each substituent group of X and Y is independently C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

wherein each dashed line represents an optional bond, provided that zero or one of the optional bonds is present in the compound of Formula (I),

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

2. The compound of Formula (I) according to claim 1, wherein X is an NH group and Y is a CH group, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

3. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein:

R¹ is hydrogen or is C₁-C₅ alkyl, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, hydroxy, halogen, or oxo;

R² is C₁-C₅ alkyl, phenyl, naphthyl, or heteroaryl group, each optionally substituted with one to five substituent groups,

wherein each substituent group of R² is independently C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, naphthyl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoxy, C₂-C₅ alkenyloxy, C₂-C₅ alkynyloxy, aryloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁-C₅ alkyl or aryl, or C₁-C₅ alkylthio;

wherein each substituent group of R^2 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, C_1 - C_5 alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, or amino wherein the nitrogen atom is optionally independently mono- or di-substituted by C_1 - C_5 alkyl,

R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 are each independently hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_5 alkoxy, C_2 - C_5 alkenyloxy, C_2 - C_5 alkynyloxy, aryloxy, acyl, C_1 - C_5 alkoxycarbonyl, C_1 - C_5 alkanoyloxy, halogen, hydroxy, carboxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, or C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R^7 and R^8 is independently C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, aryl, halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, or C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein each substituent group of R^7 and R^8 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

R^9 and R^{10} are each hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R^9 and R^{10} is independently C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, aryl, halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, or C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone,

wherein each substituent group of R^9 and R^{10} is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, halogen, hydroxy, oxo, cyano, amino, or trifluoromethyl,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

4. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is a phenyl or heteroaryl group, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R^2 is independently C_1 - C_5 alkyl or halogen,

wherein each substituent group of R^2 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 are each independently hydrogen or halogen;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen or C_1 - C_5 alkyl, each optionally substituted with one to three substituent groups,

wherein each substituent group of R^7 and R^8 is independently C_1 - C_5 alkyl,

wherein each substituent group of R^7 and R^8 is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from C_1 - C_3 alkyl; and

R^9 and R^{10} are each hydrogen,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

5. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein at least one of R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , or R^{10} is C_1 - C_5 alkyl, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

6. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein at least two of R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , or R^{10} is C_1 - C_5 alkyl, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

7. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein at least three of R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹, or R¹⁰ is C₁-C₅ alkyl, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

8. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein each substituent group of R² is optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from methyl, methoxy, chloro, bromo, or dimethylamino, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

9. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein:

R² is a C₁-C₅ alkyl, phenyl, naphthyl, 2-thiophene, or 3-thiophene group,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

10. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein X and Y are unsubstituted, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

11. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein X and Y are both CH or CH₂ groups, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

12. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein X and Y are both N or NH groups, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

13. The compound of Formula (I) according to claim 2, wherein one of X and Y is a CH or CH₂ group and the other of X and Y is an N or NH group, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

14. A compound according to claim 1, the compound selected from:

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2,5-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

2,5-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

2,5-Dichloro-*N*-[2-(7-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

2,5-Dichloro-*N*-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

(*R*)-2-(4-*tert*-Butylbenzenesulfonylamino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propionic acid methyl ester;

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[1-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[1-hydroxymethyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

5-Fluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxybenzenesulfonamide;

5-Dimethylaminonaphthalene-1-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

2,4,5-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonamide;

3,4-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-(1,1-Dimethylpropyl)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide;

5-Chlorothiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

2-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-6-methylbenzenesulfonamide;

4,5-Dichlorothiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

3-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methylbenzenesulfonamide;

2,6-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

5-Fluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-Butyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide;

2,5-Dibromo-3,6-difluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,3,5,6-tetramethylbenzenesulfonamide;

4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[1-methyl-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-methyl-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethyl-benzenesulfonamide;

N-[1-Hydroxymethyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-*N*-methylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-2,4,6-*N*-tetramethylbenzenesulfonamide;

(*S*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)propionic acid methyl ester;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

(*R*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)propionic acid methyl ester;

N-[1-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(4-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-*N*-tetramethylbenzenesulfonamide;

Naphthalene-1-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

Naphthalene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

N-{5-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethylsulfamoyl]-4-methylthiazol-2-yl}acetamide;

7-Chlorobenzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

Quinoline-8-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-iodobenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4-dinitrobenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-nitrobenzenesulfonamide;

3,5-Dichloro-2-hydroxy-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-nitrobenzenesulfonamide;

4-Bromo-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-Fluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-nitrobenzenesulfonamide;

N-{4-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethylsulfamoyl]phenyl}acetamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-nitrobenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide;

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-methylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-nitro-4-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

2,3,4-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,5-dimethoxybenzenesulfonamide;

3,4-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

3-Chloro-4-fluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-Ethyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-propylbenzenesulfonamide;

4-Bromo-2,5-difluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2-Fluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-trifluoromethoxybenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

2,4-Difluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,5-dimethylbenzenesulfonamide;

2-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2,5-Dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methyl-5-nitrobenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

3-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

4,5-Dibromothiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

4-Benzenesulfonylthiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

5-Bromo-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxybenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3,4-dimethoxybenzenesulfonamide;

2,3-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2-Bromo-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

5-Pyridin-2-ylthiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

3-Bromo-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-trifluoromethoxybenzenesulfonamide;

3-Cyano-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2-Cyano-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxy-5-methylbenzenesulfonamide;

2-Chloro-4-fluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

5-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methoxybenzenesulfonamide;

5-Chloro-4-nitrothiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

Biphenyl-4-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-(2-nitrophenyl)methanesulfonamide;

5-Bromothiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

2,6-Difluoro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxy-3,5-dinitrobenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methanesulfonylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2-methanesulfonylbenzenesulfonamide;

4-Acetyl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

3,5-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-3,5-bis-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methylbenzenesulfonamide;

3,5-Dimethylisoxazole-4-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

5-Benzenesulfonylthiophene-2-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide; and

5-Chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-thiosulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

15. A compound according to claim 1, the compound selected from:

5-Dimethylaminonaphthalene-1-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2-Chloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-6-methylbenzenesulfonamide;

2,6-Dichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide;

4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

4-*tert*-Butyl-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[1-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide; and

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

16. A compound according to claim 1, the compound selected from:

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide;

4-Bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]amide;

2,4,6-Trichloro-*N*-[1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)propyl]benzenesulfonamide;

N-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[1-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)propyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide;

N-[2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide; and

2,4,6-Trimethyl-*N*-[1-methyl-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzenesulfonamide,

or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

17. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to one of claims 1 to 16, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

18. A method of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to one of claims 1 to 16, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

19. A method of treating a disease-state or condition mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to one of claims 1 to 16, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

20. A method of treating a disease-state or condition selected from: type II diabetes, obesity, cardiovascular diseases, hypertension, arteriosclerosis, neurological diseases, adrenal and pituitary tumors, and glaucoma, in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to one of claims 1 to 16, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

21. A method of treating a disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes, in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to one of claims 1 to 16, or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof.

22. The method according to claim 21, wherein the disease is selected from: (i) lung diseases; (ii) rheumatic diseases/autoimmune diseases/joint diseases; (iii) allergic diseases; (iv) vasculitis diseases; (v) dermatological diseases; (vi) renal diseases; (vii) hepatic diseases; (viii) gastrointestinal diseases; (ix) proctological diseases; (x) eye diseases; (xi) diseases of the ear, nose, and throat (ENT) area; (xii) neurological diseases; (xiii) blood diseases; (xiv) tumor diseases; (xv) endocrine diseases; (xvi) organ and tissue

transplantations and graft-versus-host diseases; (xvii) severe states of shock; (xviii) substitution therapy; and (xix) pain of inflammatory genesis.

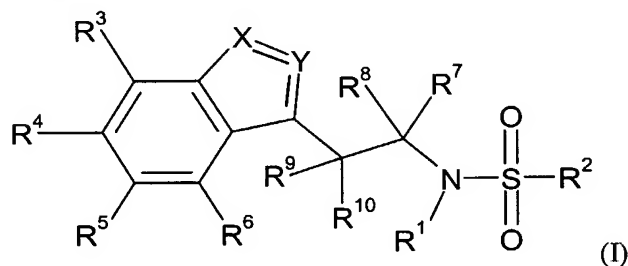
23. The method according to claim 21, wherein the disease is selected from: type I diabetes, osteoarthritis, Guillain-Barre syndrome, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer disease, acute and chronic pain, atherosclerosis, reperfusion injury, bone resorption diseases, congestive heart failure, myocardial infarction, thermal injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis, and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, and granulocyte transfusion.

24. A method of treating a disease-state or condition mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment, the method comprising sequentially or simultaneously administering to the patient: (a) an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to one of claims 1 to 16 or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; and (b) a pharmaceutically acceptable glucocorticoid.

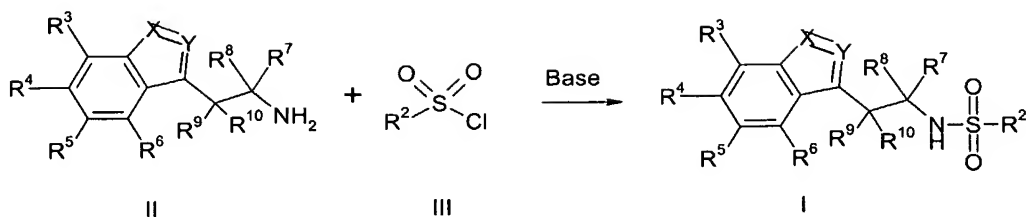
25. A kit for the *in vitro* diagnostic determination of the glucocorticoid receptor function in a sample, comprising:

- (a) a diagnostically effective amount of a compound according to claim 1 or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; and
- (b) instructions for use of the diagnostic kit.

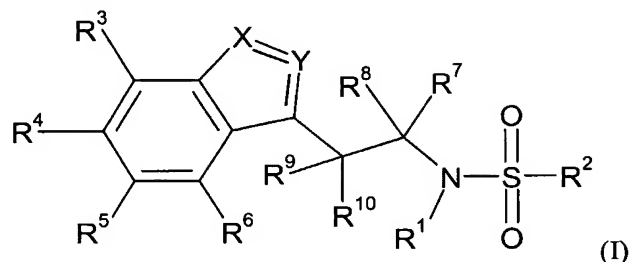
26. A method of making a compound of Formula (I)



where R¹ is H and R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, and Y are as defined in claim 1, the method comprising reacting the aminoethyl heterocycle of Formula (II) with a sulfonyl halide of Formula (III) in the presence of a suitable base to form the compound of Formula (I)

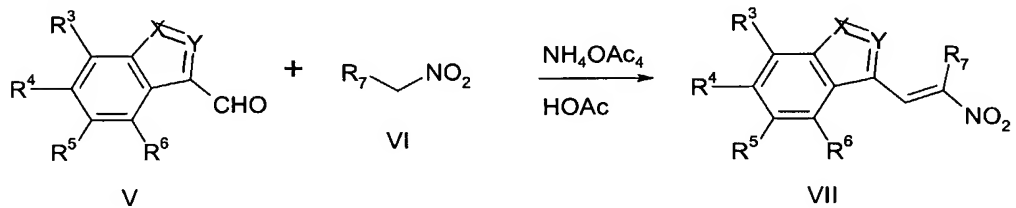


27. A method of making a compound of Formula (I)

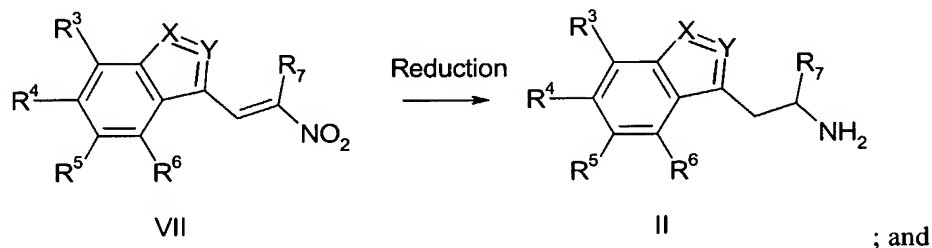


where R^1 , R^8 , and R^9 are each H and R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , X, and Y are as defined in claim 1, the method comprising:

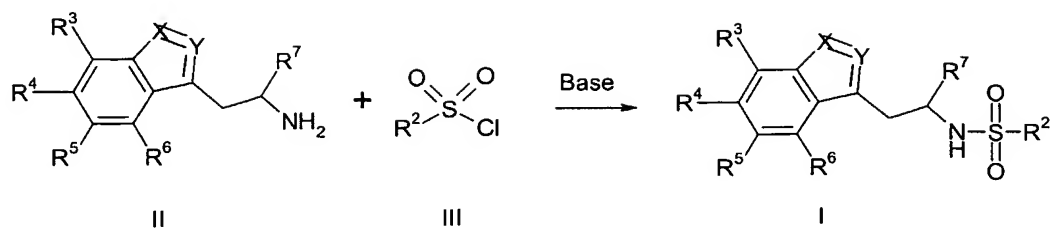
- (a) reacting the aldehyde of Formula (V) with the nitro compound of Formula (VI) in the presence of ammonium acetate and acetic acid to form the nitroalkene of Formula (VII)



- (b) reducing the nitroalkene of Formula (VII) with a suitable reducing agent to form the intermediate of Formula (II)



- (c) reacting the intermediate of Formula (II) with a sulfonyl halide of Formula (III) in the presence of a suitable base to form the compound of Formula (I)



Internati	lication No
PCT/US	03/25062

IPC 7	A61K31/4045	A61P29/00	C07D209/16	C07D209/30	C07D409/12
	C07D417/12	C07D413/12	C07D401/12	C07D409/14	C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HO, B.T. ET AL.: "Central Nervous System Depressive Activity of Some Amides of Tryptamine" J. MED. CHEM., vol. 14, no. 6, 1971, pages 553-554, XP002261118 examples 10-12	1-4,9, 10,13, 17,20,26
X	WO 02 09702 A (UNIV MADRID COMPLUTENSE ;PERAL MARIA A (ES); PINTOR JESUS J (ES);) 7 February 2002 (2002-02-07) example 10	1-4,9, 10,13, 17,20,26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

*L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

*"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

*& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2003

Date of mailing of the international search report

27/11/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/25062

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 774 240 A (LIEB FOLKER ET AL) 27 September 1988 (1988-09-27) Product of reaction of (II) with (III), col. 8; last compound col. 9; 1st compound col. 14; N-unsubstituted precursors of compounds in Table, col. 17-23 ---	1-4, 9, 10, 13, 26
X	NENAJDENKO V G ET AL: "A new convenient approach to chiral beta-aryl(heteroaryl)alkylamines" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 12, no. 18, 15 October 2001 (2001-10-15), pages 2517-2527, XP004323477 ISSN: 0957-4166 Table 2, compounds 20a, 20b, 21a, 21b ---	1-5, 9, 10, 13, 14, 26
X	WO 01 83471 A (YANAGISAWA YUMIKO ; HARIMAYA KENZO (JP); KASAI HIDENORI (JP); SHIOK) 8 November 2001 (2001-11-08) page 89; examples C26-C30 ---	1-5, 8-10, 13
X	SHONO T ET AL: "Electroorganic chemistry 81: Anodic oxidation of sulfonamides and amidophosphates" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 49, 1984, pages 3711-3716, XP002241082 ISSN: 0022-3263 examples 39, 43 ---	1-4, 9, 10, 13, 26
X	BAILEY A S ET AL: "FURTHER EXAMINATION OF THE REACTIONS OF SIMPLE INDOLES WITH ARENESULPHONYL AZIDES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 15, 1973, pages 1602-1606, XP009014880 ISSN: 0300-922X last 2 lines col. 2 ---	1-4, 9, 10, 13, 26
X	PALMISANO G ET AL: "SYNTHETIC STUDIES ON INDOLE ALKALOIDS. A STEREOCONTROLLED ENTRY TO THE CUANZINE STRUCTURAL UNIT" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 11, 1989, pages 3583-3596, XP002029549 ISSN: 0040-4020 example 17 --- -/--	1-4, 9, 10, 13, 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic pplication No

PCT/US 03/25062

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 7178110,7178430 XP002261121 abstract & ONISTSCHENKO, A. & STAMM, H.: CHEM. BER., vol. 122, 1989, pages 2397-2398,</p>	1-5,9, 10,13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 318403,341608 XP002261122 abstract & HOSHINO & KOBAYASHI: JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., vol. 520, 1935, pages 11-17,</p>	1-6,9, 10,13
X	<p>KUTNEY, J.P. ET AL.: "Total synthesis of dregamine and epidregamine. A general route to 2-acylindole alkaloids" J. AM. CHEM. SOC., vol. 100, no. 3, 1978, pages 938-943, XP002261119 examples 7,8</p>	1-5,9, 10,13,26
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 19, 11 May 1981 (1981-05-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 156681z, LAGIDZE, D.R. ET AL.: "Synthesis of some new analogs of melatonin and beta-carboline from 4-phenylpentanoic acid" page 637; XP002261120 Formula III</p>	1-4,9, 10,13,17
Y	<p>abstract & IZV. AKAD. NAUK. GRUZ. SSR, SER. KHIM. , vol. 6, no. 3, 1980, pages 225-231,</p>	18-25
Y	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 004 (C-322), 9 January 1986 (1986-01-09) & JP 60 163814 A (WATARU MORI), 26 August 1985 (1985-08-26) abstract</p>	18-25

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-10(part), 11, 12, 13-27(part)

Present claims 1-21,24,25 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely prodrugs. The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds as defined in claim (I) and their esters and amides as disclosed on p. 50.

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). Even a search based on compounds of formula (I) wherein X is NH, Y is optionally substituted CH, R7-R10 are H or unsubstituted alkyl, R1 is H and R2 is an aromatic or heteroaromatic group (the vast majority of the examples fall within this subgroup) revealed such a large number of novelty-destroying documents that a complete search was not possible. The documents cited in the search report are merely a representative selection of the relevant prior art.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/25062

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-10(part), 11, 12, 13-27(part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/25062

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0209702	A	07-02-2002	ES 2172415 A1	16-09-2002
			AU 8098401 A	13-02-2002
			CA 2417489 A1	07-02-2002
			CN 1450896 T	22-10-2003
			EP 1307191 A2	07-05-2003
			WO 0209702 A2	07-02-2002
			US 2002037887 A1	28-03-2002
<hr/>				
US 4774240	A	27-09-1988	DE 3514696 A1	06-11-1986
			AT 56433 T	15-09-1990
			AU 590267 B2	02-11-1989
			AU 5672686 A	30-10-1986
			CA 1321585 C	24-08-1993
			CN 86102761 A ,B	25-02-1987
			DE 3674059 D1	18-10-1990
			DK 187186 A	25-10-1986
			EP 0201735 A1	20-11-1986
			ES 8802381 A1	16-08-1988
			FI 861683 A ,B,	25-10-1986
			GR 861058 A1	19-08-1986
			HU 41385 A2	28-04-1987
			JP 1899501 C	27-01-1995
			JP 6025104 B	06-04-1994
			JP 61249960 A	07-11-1986
			KR 9311299 B1	29-11-1993
			NO 861366 A ,B,	27-10-1986
			PT 82442 A ,B	01-05-1986
			ZA 8603028 A	30-12-1987
<hr/>				
WO 0183471	A	08-11-2001	AU 5266901 A	12-11-2001
			CA 2411165 A1	11-12-2002
			EP 1284266 A1	19-02-2003
			WO 0183471 A1	08-11-2001
<hr/>				
JP 60163814	A	26-08-1985	JP 1829632 C	15-03-1994